

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969

No

THÈSE

915

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

SEBAN André, Joseph,

Né le 12 Juin 1941, à Alger (Algérie).

Présentée et soutenue publiquement le

**L'INTOLÉRANCE CONGÉNITALE AU FRUCTOSE.
ÉTAT ACTUEL DE LA QUESTION
A PROPOS D'UN CAS.**

Président : Mr. C. POLONOVSKI, Professeur.

DUPUYTREN-COPY

9, Rue Dupuytren

Paris (6^e)

1969

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969

No

THÈSE

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

SEBAN André, Joseph,

Né le 12 Juin 1941, à Alger (Algérie).

Présentée et soutenue publiquement le

L'INTOLÉRANCE CONGÉNITALE AU FRUCTOSE. ÉTAT ACTUEL DE LA QUESTION A PROPOS D'UN CAS.

Président : Mr. C. POLONOVSKI, Professeur.

DUPUYTREN-COPY

9, Rue Dupuytren

Paris (6^e)

1969

Digitized by the Internet Archive
in 2026



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), BENARD (H.), BERNARD (E.),
 BINET (L.), BULLIARD (H.), CATHALA (J.), CHABROL (E.),
 CHAILLEY-BERT (P.), CHEYMOL (J.), COSTE (F.), DEBRE
 (R.), DECHAUME (M.), GALLIARD (H.), GAUDARD D'ALLAI-
 NES (F. de), GENNES (L. de), GIROUD (A.), HAZARD (R.),
 HEUYER (G.), LACOMME (M.), LAMY (M.), LAROCHE (G.),
 LELONG (M.), LEVY (Mlle J.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN
 (C.), MADURO (R.), MARCHAL (G.), MATHIEU (P.), MONOD
 (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), PASTEUR VALLERY-
 RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.), QUENU
 (J.), RENARD (G.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON
 (L.), TURPIN (R.), VERNE (J.).

DOYEN Georges BROUET

1er ASSESSEUR Daniel BARGETON

2me ASSESSEUR Jean GOSSET

PROFESSEURS :

A. -- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
-	HUARD (P.)
- à titre personnel	CABROL (Ch.)
-	OLIVIER (G.)
Anatomie et Cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
- à titre personnel	NEZELOF (Ch.)
-	ORCEL (L.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
-	DESGREZ (P.)
-	POLONOVSKI (J.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
- à titre personnel	CARTIER (P.)
-	DREYFUS (J.-Cl.)

MM.

Biologie médicale, à titre personnel	BOURLIERE (F.)
- - - - -	HARTMANN (L.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
- - - - -	DJOURNO (A.)
- - - - -	DOGNON (A.)
- à titre personnel	KELLERSHOHN (L.)
- - - - -	GOUGEROT (L.)
- - - - -	ROUCAYROL (J.-Cl.)
Cancérologie expérimentale	MATHE (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histologie et Embryologie	COUJARD (R.)
- - - - -	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
- à titre personnel	RACADOT (J.)
Microbiologie	FASQUELLE (R.)
Bactériologie et Virologie	TOURNIER (P.)
- à titre personnel	BARBIER (P.)
Parasitologie	LARIVIERE (M.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
- à titre personnel	LOEPER (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
- - - - -	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
- - - - -	MALMEJAC (J.)
- - - - -	PARROT (J.)
- à titre personnel	DEJOURS (P.)
Physiologie et biologie appliquée aux sports	SCHERRER (J.)

B. - CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1° - MÉDECINE

Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie médicale	BUGE (A.)
- - - - -	BRICAIRE (H.)

MM.

Pathologie médicale	CORNET (A.)
- - -	HOUSSET (E.)
- - -	LAROCHE (Cl.)
- à titre personnel	AZERAD (E.)
- - -	BOUR (H.)
- - -	BROCARD (H.)
- - -	CAROLI (J.)
- - -	FACQUET (J.)
- - -	LAMBLING (A.)
- - -	LAUNAY (Cl.)
- - -	PAYET (M.)
- - -	PERRAULT (M.)
- - -	SIGUIER (F.)
- - -	WORMS (R.)
- - -	BOUVIER (J.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie & Thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	MARCHE (J.)

CHAIRES de CLINIQUES :

Clinique cardiologique (Boucicaut)	LENEGRE (J.)
- - (Broussais)	SOULIE (P.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
- à titre personnel	BASTIN (R.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
- à titre personnel (neuro- psychiatrie)	PICHOT (P.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
- à titre personnel	LHERMITTE (F.)
Clinique de neuro-psychiatrie infen- tile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)

Clinique des maladies du sang					
	à titre personnel (hématol.)	ANDRÉ	(R.)		
-	-	-	-	BOUSSER	(J.)
-	-	-	-	DREYFUS	(B.)
	(Bicêtre	DEPARIS	(M.)		
	(Broussais	MILLIEZ	(P.)		
	(Cochin	PEQUIGNOT	(H.)		
Cliniques médicales	(Hôtel-Dieu	BARIETY	(M.)		
	(Pitié	DREYFUS	(G.)		
	(Saint-Antoine	BOUDIN	(G.)		
	(-	CONTE	(M.)		
	(-	KOURILSKY	(R.)		
Clinique médicale propédeutique					
(Broussais)		JUSTIN-BESANÇON	(L.)		
Clinique thérapeutique médicale					
(Saint-Antoine)		LEMAIRE	(A.)		
Clinique et séméiologie médicales					
(Antoine-Chantin)		DOMART	(A.)		
Séméiologie médicale	(Lariboisière)	BOUVRAIN	(Y.)		
-	(Pitié)	RAMBERT	(P.)		
-	(Rothschild)	WOLFROMM	(R.)		
Clinique d'Hydrologie et de Climato-					
logie (Bichat)		DEBRAY	(Ch.)		
-	à titre personnel	GIBERTON	(A.)		
Clinique médico-sociale du diabète					
sucré et des maladies métaboliques					
(Hôtel-Dieu)		DEROT	(M.)		
Clinique néphrologique (Necker)		HAMBURGER	(J.)		
-	à titre personnel	RICHET	(G.)		
-	-	CROSNIER	(J.)		
Clinique de génétique médicale					
(Enfants-Malades)		ROYER	(P.)		
Clinique des maladies des enfants					
(Enfants-Malades)		MOZZICONACCI	(P.)		
Clinique médicale infantile et de					
pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE	(J.)		
Clinique de pédiatrie (Trousseau)		BRISAUD	(H.)		
-	à titre personnel	LESOBRE	(R.)		
Clinique de pédiatrie et de puéricul-					
ture (Saint-Vincent-de-Paul)		THIEFFRY	(S.)		
Hygiène et clinique de la première					
enfance (Trousseau)		LAPLANE	(R.)		
-	à titre personnel	POLONOVSKI	(Cl.)		

MM.

Clinique de pneumo-phtisiologie	
(Laënnec)	BROUET (G.)
- à titre personnel	KREIS (B.)
- - -	MEYER (A.)
Clinique de rééducation motrice	GROSSIORD (A.)
Electroradiologie	LEDOUX-LEBARD (M.)
-	LEFEBVRE (J.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
- à titre personnel	FISCHGOLD (H.)
- - -	TUBIANA (M.)
- - -	CHERIGIE (E.)
Clinique de rhumatologie médicale	
et sociale (Cochin)	DELBARRE (F.)
Clinique rhumatologique (Lariboisière)	SEZE (S. de)
Clinique toxicologique (Fernand-Widal)	GAULTIER (M.)

2°- CHIRURGIE

Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
- - -	KUSS (R.)
- - -	N...
- à titre personnel	RAMADIER (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	MORIN (P.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	MONSAINGEON (A.)

CHAIRES de CLINIQUES :

Clinique carcinologique	DENOIX (P.)
(Gustave-Roussy)	
Clinique carcinologique chirurgicale	
(Necker)	REDON (H.)
- à titre personnel	BREHANT (J.)
(Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
(-	BAUMANN (J.)
(Cochin	LEGER (L.)
(Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
(Saint-Antoine	GOSSET (J.)
(Salpêtrière	SICARD (A.)
(Tenon	OLIVIER (Cl.)

Cliniques
chirurgicales

MM.

Clinique thérapeutique chirurgicale	
(Vaugirard)	ROUX (M.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	
(Broussais)	POILLEUX (F.)
- (Saint-Louis)	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale orthopédique et	
traumatologique (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
- (Foch)	PADOVANI (P.)
- (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique traumatologique et orthopé-	
dique (Raymond-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique de chirurgie infantile et	
orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M.)
- à titre personnel	CHIGOT (P.-L.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	
(Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique	
(Laënnec)	MATHEY (J.)
- à titre personnel	GAUDARD D'ALLAINES (Cl.de)
Clinique chirurgicale et gynécologi-	
que (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique obstétricale (Baudelocque)	LEPAGE (F.)
- (Saint-Antoine)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologi-	
que (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
- à titre personnel	LEBEAU (J.)
Clinique ophtalmologique (Cochin)	BREGAT (P.)
- (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	
(Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	CERNEA (P.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
- (Necker)	COUVELAIRE (R.)

C. - PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.

Anatomie	GILLOT (Cl.)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Bactériologie	LE MINOR (L.)

	MM.
Biochimie médicale	(CARTIER (P.) (GONNARD (P.) (NORDMANN (J.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)
Hématologie	(BESSIS (M.) (BILSKI-PASQUIER (G.)
Hygiène	(BLANCHER (G.) (CORRE-HURST (Mme L.)
Médecine légale	(CECCAL (P.) (HADENGUE (A.) (FOURNIER (E.)
Médecine générale	AUSSANNAIRE (M.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Physique médicale	(COURSAGET (J.) (GREMY (F.) (PELLERIN (P.)
Physiologie	(DURAND (J.) (GIRARD (Fr.) (HUGELIN (A.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Pharmacologie	SCHMITT (H.)

D. - PROFESSEURS DÉTACHÉS
DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

	MM.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

E. - PROFESSEURS ASSOCIÉS

	MM.
Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiolo- gie	SCHWARTZ (D.)
Néphrologie	MAXWELL (M.)

Secrétaire général de la Faculté..... M. LENA (J.)

Conseiller administratif..... Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la)
Bibliothèque,)
Conservateur du Musée)..... M. le Docteur HAHN (A.)
d'Histoire de la Médecine)

Conservateurs) Mme FORGET (F.),
) Mlles DUMAITRE (P.),
) LAURENT (H.),
) LE NOIR (G.)

Bibliothécaires (Mme CONTET (J.),
 (Mlles DUROZOY (M.-F.),
 (ROBERGE (D.),
 (LE QUANG LINH (G.),
 (REUGE (M.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

Qu'ils trouvent ici l'expression de toute ma reconnaissance et de ma respectueuse affection.

A LILIANE

En témoignage de mon profond amour.

A MON FRÈRE ET A MA SŒUR

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A Mademoiselle D. ROBERGE

et à Monsieur I. VOLFOVSKY

dont la souriante collaboration
fut pour moi un encouragement
au travail dans la bibliothèque
austère de la Faculté de Méde-
cine de Paris.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR C. POLONOVSKI .

Qui m'a inspiré le sujet de
ce travail et m'a fait le très
grand honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR R. LAPLANE

Qui m'a accueilli dans son
Service avec bienveillance et
m'a fait bénéficier de son
enseignement et de ses conseils.

Qu'il trouve ici l'expression
de mon grand respect.

A MONSIEUR LE DOCTEUR MICHON

Qui, par son obligeance,
m'a permis d'étudier ce sujet
sur un de ses malades.

A MONSIEUR LE DOCTEUR NAVARRO

En le remerciant de son
amicale collaboration.

A MES MAÎTRES DE STAGE

A MES MAÎTRES D'EXTERNAT :

Monsieur le Docteur R.A. SCHWOB

Monsieur le Docteur J. BRET

Monsieur le Docteur B. CAILLE

Monsieur le Professeur P. PERREAU

Monsieur le Professeur M. GAULTIER

Monsieur le Professeur P.V. MORAX

Monsieur le Professeur R. TURPIN

L'INTOLERANCE CONGENITALE AU FRUCTOSE.
ETAT ACTUEL DE LA QUESTION A PROPOS D'UN CAS.

= I =
LXXXV

INTRODUCTION

HISTORIQUE

■
METABOLISME PHYSIOLOGIQUE DU FRUCTOSE

I N T R O D U C T I O N

Dans le cadre des erreurs innées du métabolisme, l'Intolérance Héritaire au Fructose occupe une place de choix, tant par la diversité des problèmes et parfois des pièges qu'elle pose au pédiatre que par l'intérêt des recherches biochimiques qu'elle suscite toujours. Depuis sa première description par CHAMBERS et PRATT, en 1956, près de 80 observations en ont été publiées. C'est donc une maladie d'une relative fréquence, qu'il convient de dépister dès le plus jeune âge.

Chez le nourrisson en particulier, elle affecte une forme grave, parfois mortelle, caractérisée par des signes précurseurs : vomissements, sudations anormales, accès de pâleur, n'ayant qu'une faible valeur d'orientation et laissant s'installer des désordres plus graves : cirrhose hépatique, altération des fonctions rénales, important retard de la croissance staturo-pondérale.

L'adulte, lui, est sujet à la forme bénigne de la maladie, exempte de retentissement sur les fonctions hépatiques et rénales et sur son développement staturo-pondéral. C'est d'ailleurs tardivement que son intolérance est dépistée, et souvent il a déjà spontanément exclu de son alimentation les éléments riches en fructose, en raison des malaises que ceux-ci lui procuraient.

Ces malaises, consécutifs à une hypoglycémie, peuvent être reproduits à titre de test décisif dans l'élaboration du diagnostic, grâce à une épreuve de

charge au fructose. Avec l'hypoglycémie, mise en évidence par la méthode à la glucose-oxydase, la fructosurie sous régime comportant du fructose et à plus forte raison sous charge en fructose, constitue le second symptôme biologique fondamental ; on la recherche de préférence par la méthode chromatographique en raison de sa discrétion et de sa facilité à échapper aux investigations classiques.

L'ensemble de cette symptomatologie clinique et biologique découle d'un défaut enzymatique bien établi, portant sur la fructaldolase hépatique. Tous les auteurs ne sont cependant pas d'accord sur la signification qu'il faut accorder à ce défaut : pour les premiers, il s'agirait d'absence ou de diminution du taux d'aldolase hépatique. Pour les autres auteurs, le taux d'aldolase serait en fait normal, mais l'enzyme serait qualitativement modifié, soit par persistance anormale d'une aldolase hépatique de type foetal, soit par altération génétique portant sur cette aldolase hépatique.

Quoi qu'il en soit, le trouble enzymatique détermine dans la chaîne métabolique du fructose un blocage au niveau du fructose-I-phosphate qui s'accumule dans le foie, le rein, et la muqueuse de l'intestin grêle. On admet que cette accumulation dans l'organisme du Fructose-I-Phosphate est responsable, par une action "toxique" mal connue encore, des manifestations cliniques et biologiques de la maladie, en particulier des accidents hypoglucosémiques, sur le mécanisme desquels d'actifs travaux de recherche sont en cours.

Le traitement de l'intolérance héréditaire au fructose est fondé sur l'exclusion du fructose, sous toutes ses formes, de l'alimentation ; l'amélioration est spectaculaire, portant dans un premier temps sur les signes fonctionnels qui vont disparaître très rapidement ; c'est dans un second temps plus progressif que les signes physiques s'effaceront, laissant persister souvent plusieurs années une hépatomégalie.

Ainsi, de la précocité du diagnostic dépend la limitation des effets destructeurs du fructose chez ces malades et la réparation des lésions déjà installées. Cependant, la symptomatologie d'appel peut demeurer longtemps anonyme, voire même ne pas exister ; les crises d'hypoglycémie peuvent, surtout chez le nourrisson, revêtir quantité d'aspects peu évocateurs, et même, elles aussi, être absentes ; enfin, la fructosurie recherchée par les méthodes classiques risque de passer inaperçue, retardant le diagnostic.

A cet égard, notre observation, qui relève plusieurs points particuliers, tant par sa pauvreté en signes d'orientation que par sa richesse en embûches sur la voie du diagnostic, mérite d'être retenue pour sa contribution à une meilleure connaissance du dépistage de l'Intolérance Héréditaire au Fructose.

HISTORIQUE

Sous le nom d'"Intolérance Héréditaire au Fructose", CHAMBERS et PRATT publiaient, en 1956, la première description de la maladie. L'observation concernait le cas d'une jeune femme âgée de vingt-quatre ans, fille unique de parents bien portants, qui présentait depuis l'âge de dix mois, date à laquelle elle avait été sevrée, des nausées et des vomissements après chaque ingestion de fruits, de sucreries, ou de sucre de canne. L'administration de fructose chez cette femme fut effectuée par les auteurs qui constatèrent, outre de violentes nausées et des vomissements, une élévation excessive de la fructosémie et une fructosurie. Ces signes étaient d'autant plus accentués que la quantité de fructose prise était plus grande. La glycémie n'avait pas été étudiée. Ayant distingué cette affection de la fructosurie essentielle, les auteurs l'expliquèrent par l'existence d'un blocage sur la voie métabolique du fructose, avant sa transformation en Fructose-1-Phosphate, et la signalèrent comme cause possible de vomissements au moment du sevrage.

En 1957, FROESCH, PRADER et leurs collaborateurs décrivaient le premier cas familial de cette maladie à laquelle ils donnaient le nom d'Intolérance Héréditaire au Fructose. Dans cette observation historique, concernant sept membres d'une même famille, dont deux enfants, tous originaires du même village, les auteurs :

- démontrèrent le caractère autosomique récessif de la transmission de la tare, avec présence des

symptômes anormaux chez les sujets homozygotes pour la tare ;

- complétèrent la connaissance des signes cliniques de la maladie en mettant en évidence chez l'un des enfants une hépatomégalie, un retard staturo-pondéral, et même, bien qu'il soit exceptionnel, un retard intellectuel ;

- soulignèrent le caractère important et prolongé de l'hypoglycémie responsable de la symptomatologie fonctionnelle et déclenchée par l'absorption de fructose. Ils notèrent parallèlement à l'installation de cette hypoglycémie l'élévation du taux de fructose dans le sang ;

- suggérèrent enfin, après avoir montré que dans son métabolisme le fructose était normalement phosphorylé en Fructose-1-Phosphate, l'existence d'un blocage des étapes futures, à ce niveau, par absence de 1-Phospho-Fructo-Aldolase.

En 1959, une nouvelle observation concernant un enfant âgé de neuf mois était publiée par WOLF et collaborateurs. Troubles dyspeptiques, crises sudorales, hypotrophie avec retard de croissance, hépatomégalie, dont l'apparition à l'âge de cinq mois coïncidait avec l'introduction dans le régime alimentaire de farines et de lait Pélargon enrichi au saccharose, en constituaient le tableau clinique. L'administration de fructose à titre d'épreuve de charge reproduisait chez ce malade les manifestations cliniques et biologiques de l'affection. Le père de cet enfant présentait, lui aussi, mais de façon plus atténuée, des symptômes de la maladie et développait sous charge en fructose un accès hypoglycémique net avec élévation anormale du taux de fructose dans le sang.

En 1961, de nouvelles observations venaient enrichir par des études plus approfondies la connaissance clinique de cette métabolopathie. FROESCH publiait deux nouveaux cas de la maladie concernant des adultes ; DORMANDY rapportait celui d'une femme

âgée de 51 ans. présentant depuis l'âge de 13 ans des crises comitiales et une détérioration mentale progressive et mettait ces symptômes sur le compte d'une hypoglycémie chronique en rapport avec une intolérance au fructose ; mais chez cette malade existait également une mauvaise tolérance à l'ingestion orale de galactose avec hypergalactosémie prononcée et durable et chute de la glycémie vraie ; l'absence de déficit en diphospho-galacto-uridyl-transférase ayant permis d'éliminer une galactosémie, DORMANDY émettait l'hypothèse d'une inhibition compétitive du métabolisme du galactose par un métabolite intermédiaire du fructose.

Durant la même année, JEUNE décrivait le premier cas français de la maladie ; DUBOIS découvrait l'affection chez un enfant de 1 mois d'âge et révélait, par des études au glucose marqué, faites "in vivo", que l'action hypoglucosémiante du fructose résultait d'un ralentissement du débit hépatique du glucose.

Toujours en 1961, HERS et JOASSIN objectivaient les premiers sur un fragment hépatique obtenu par biopsie ce défaut qu'ils considérèrent comme un déficit en 1-phospho-fructaldolase hépatique et qui avait déjà été soupçonné par FROESCH dans ses travaux initiaux. L'anomalie enzymatique devait, par la suite, être constamment retrouvée (R. FROESCH, F. SCHAPIRA). En 1962, un cas mortel d'intolérance au fructose était présenté par SACREZ.

A partir de cette date, la symptomatologie et les caractères de la maladie se complétaient dans l'esprit des auteurs. L'atteinte rénale, avec protéinurie et hyperamino-acidurie, la cirrhose du foie avec ictère et parfois ascite, le retentissement particulièrement important sur la croissance pondérale et staturale, enfin l'éventualité d'une issue fatale toujours possible, conduisaient à établir une distinction entre la forme généralement grave du nourrisson et la forme relativement bénigne de l'enfant plus âgé et de l'adulte.

Parallèlement, l'évolution des études biochimiques et enzymologiques permettait de mieux connaître, en dehors du foie, la répartition du déficit enzymatique dans l'organisme : une diminution de l'activité aldolasique sur le fructose-1-phosphate était découverte au niveau de la muqueuse de l'intestin grêle (SACREZ), dans le sérum (SACREZ et LELONG) et dans le rein.

En revanche, les caractères propres du défaut enzymatique et le mécanisme physio-pathologique conduisant à l'installation des lésions viscérales et à l'apparition de manifestations hypoglycémiques faisaient l'objet de recherches qui progressaient d'autant plus difficilement que les hypothèses et parfois même les résultats semblaient contradictoires selon les auteurs :

- Les théories relatives à l'anomalie enzymatique opposaient les tenants d'un déficit en aldolase (H.G. HERS) aux partisans d'un défaut qualitatif de cette aldolase par persistance d'une aldolase hépatique de type foetal, ou par altération génétique portant sur cette aldolase hépatique (SCHAPIRA et DREYFUS). La seconde hypothèse, étayée par de récents travaux, semble l'emporter (H.G. HERS).

D'autre part, la controverse était soulevée sur le point de savoir s'il y avait unicité (H.G. HERS) ou dualité (LEUTHARDT) de l'aldolase hépatique, les derniers travaux plaçant en faveur de l'existence de 2 aldolases spécifiques, l'une assurant la scission du fructose-1-phosphate en 2 trioses phosphate, l'autre destinée au fructose-1-6-diphosphate (Cf. Schéma).

Dans le processus physio-pathologique à la base des lésions viscérales, on incriminait le rôle toxique du fructose-1-phosphate, ou l'intervention d'un métabolite intermédiaire nocif, l'hypoglycémie, l'hypophosphorémie, la diminution d'apports caloriques et de libération d'énergie intra-cellulaire, sans pouvoir, et ce jusqu'à l'heure actuelle, en

préciser le mécanisme.

Les manifestations hypoglycémiques donnaient lieu à plusieurs explications :

- La première idée émise fut celle d'une augmentation de la consommation périphérique du glucose sous l'influence d'une hypersécrétion d'insuline (DORMANDY et PORTER). Mais SIDBURY, puis CORNBATH et FROESCH, enfin DUBOIS et collaborateurs, par leurs observations, la démentaient.

- Une inhibition ou un ralentissement de l'absorption intestinale du glucose, également invoqués, ne pouvaient suffire à expliquer la rapidité de survenue et l'intensité des accidents hypoglycémiques.

- Une déplétion hépatique en phosphore inorganique et en ATP, secondaire à l'immobilisation du phosphore dans le fructose-1-phosphate non métabolisé, fut suggérée par FROESCH, mais n'était pas retrouvée expérimentalement (COLLOMBEL et coll., 1967 ; DESBUQUOIS et coll., 1969).

- L'étude de la néoglucogenèse faisait apparaître une contradiction entre, d'une part la démonstration faite "in vitro" sur des fragments hépatiques de malades (prélevés par ponction-biopsie) et à l'aide d'acétate marqué au ^{14}C , selon laquelle la néoglucogenèse n'est pas influencée par le fructose (ROSSIER et coll., 1966), et d'autre part la mise en évidence par d'autres auteurs (ZALITIS et OLIVER, 1967) d'une action inhibitrice du fructose-1-phosphate sur la néoglucogenèse au niveau de la glucose-phosphate-isomérase.

- Le blocage secondaire de la glycolyse par le fructose-1-phosphate, suggéré par certaines épreuves indirectes chez les malades, fut confirmé à propos de l'un d'eux par NIVELON J.L., MATHIEU M., KISSIN C., COLLOMBEL C., COTTE J. et BETHENOD M., en 1967, grâce au dosage direct des enzymes responsables.

Ainsi l'hypoglucoémie résulterait, au moins en partie, d'une inhibition de la glycogénolyse ; cette inhibition porterait sur la phosphorylase et sur l'amylo-1-6-glucosidase, le fructose-1-phosphate ne comportant en inhibiteur compétitif de la phosphorylase.

RAPPEL SUR LE METABOLISME DU FRUCTOSE

1°- Origines, Sources, répartition.

Le d.fructose ou lévulose est un céto-hexose isomère du glucose et du mannose, dont la synthèse est réalisée par les végétaux selon un processus de photo-synthèse. Il existe dans la plupart des plantes, soit à l'état libre et en particulier en grande quantité dans les fruits (pommes et poires surtout), soit sous forme combinée, à l'état de saccharose (sucre de canne, carottes, navets), ou d'inuline (artichauts, racines de chicorée, tubercules de topinambours). Il est présent dans le miel.

Certaines plantes renferment du fructose sous l'aspect de tri ou de tétra-saccharide, tels que le raffinose et le stachyose ; mais ce fructose ne joue aucun rôle dans la nutrition humaine, car ces polymères ne sont pas hydrolysés dans l'intestin.

Le fructose peut également naître au niveau du foie par transformation de son alcool, le sorbitol, lequel est utilisé dans la fabrication du "chocolat pour diabétique" et dans certaines perfusions où sa stabilité chimique, son plus faible pouvoir irritatif, sa capacité à être apporté en grande quantité dans de petits volumes d'eau (oliguries) le font parfois préférer au glucose. Que ce soit sous forme de fructose, de sorbitol ou de saccharose, ces sucres sont fréquemment utilisés comme excipients de préparations pharmaceutiques.

Le tableau suivant, emprunté à FROESCH, exprime à titre indicatif le contenu en fructose, en saccharose, et en glucose de quelques fruits et légumes.

		Glucose	% du poids	Saccharose
			Fructose	
FRUITS	Pommes, poires	1-4	4-6	0,5 - 4
	Abricots	3	0	4
	Pêches	1	0,2	6
	Citrons	1	0,2	2
	Baies	3-5	2-3	0 - 2
	Raisins	6-10	5-10	0 - 0,5
LEGUMES	Tomates	1	1-2	0
	Carottes	2	1	3
	Choux,navets	2	1	4
	Betteraves	0,5	0	9

2°- Utilisation du fructose

On estime que l'homme consomme en moyenne 50 à 70 g de fructose par jour. Ce fructose est absorbé dans l'intestin grêle, à l'état libre, soit par simple diffusion, soit de manière active, après transformation en glucose par la muqueuse intestinale (CRANE). Au niveau de la cellule intestinale, une fraction du fructose serait dégradée sur place, une autre fraction (1/6) serait transformée en glucose, la majeure partie se retrouverait dans le sang sous forme de fructose libre.

Directement proportionnelle à sa concentration sanguine, l'utilisation du fructose est très rapide ainsi que le montrent sa grande vitesse de phosphorylation et la brièveté de sa demi-vie biologique égale à 18 minutes, alors qu'elle est de 43 minutes pour le glucose. L'insuline n'influence

par son métabolisme chez l'homme.

Le foie constitue le lieu principal où la majeure partie du fructose (plus de 50 %) administré par voie orale ou intra-veineuse est métabolisée. En dehors du foie, la muqueuse de l'intestin grêle, et le rein, qui contiennent l'équipement enzymatique nécessaire, utilisent le fructose, le convertissent en glucose, lequel sera relâché dans le courant sanguin (BOLLMANN et MANN, DEUEL et REINECKE).

Le fructose est éliminé par le rein, c'est-à-dire non réabsorbé, lorsque sa concentration plasmatique dépasse 150 mg %.

Il peut exister une fructosurie physiologique, faible chez le nouveau-né, plus importante et durable chez le prématuré, pour laquelle on incrimine une immaturité hépatique et rénale.

Chez l'adulte, une fructosurie post-prandiale peut se manifester, représentant 1 à 2 % du fructose ingéré. Il existe aussi une fructosurie pathologique acquise pouvant s'observer dans les gastro-entérites, les hépatites sévères, les cirrhoses, la maladie de Wilson, l'intoxication par le plomb, la néphrose. Elle est là souvent associée à d'autres sucres.

Nous ne parlerons pas ici de la fructosurie essentielle, causée par une anomalie enzymatique héréditaire : l'absence de fructokinase hépatique.

3°- Les voies cataboliques du fructose

Elles comprennent une voie principale fructokinastique et deux voies accessoires, hexokinastique et phosphofructokinastique.

a)- La voie principale fructokinastique, par laquelle est dégradée la majeure partie du fructose se situe dans le foie. Elle comporte les étapes

suivantes :

. Phosphorylation du fructose en position 1, en présence d'ions magnésium et potassium. La fructokinase catalyse cette transformation en fructose-1-phosphate et se comporte en enzyme relativement spécifique de cette réaction car d'autres céto-hexoses (le L-sorbose et le D-tagatose), mais non le glucose, peuvent être phosphorylés.

. Scission, sous l'influence de la 1-phospho-fructaldolase, du fructose-1-phosphate en phosphodihydroxyacétone et en D-glycéraldéhyde, sans qu'il soit encore établi si cet enzyme est distinct de la 1,6-diphosphofructaldolase du foie ou si ces deux activités sont le fait d'un seul et même enzyme.

. Ces deux premières réactions ont lieu dans le foie où la plus grande partie du fructose est métabolisée, mais également au niveau du rein et de l'intestin grêle, ainsi que des études au fructose marqué par le carbone C_{14} l'ont montré.

. La phosphodihydroxyacétone est un produit intermédiaire du métabolisme du glucose.

. Le D-glycéraldéhyde peut être phosphorylé en présence de la triose kinase et d'ATP en 3-phosphoglycéraldéhyde, lequel peut à son tour se condenser avec la phosphodihydroxyacétone pour former du fructose-1,6-diphosphate en présence d'aldolase, et évoluer ensuite vers le glucose et le glycogène. La transformation en 3-phospho-glycéraldéhyde, si elle constitue la réaction la plus importante du métabolisme du D-glycéraldéhyde, n'en est cependant pas la seule voie. L'oxydation du D-glycéraldéhyde en acide glycérique par la glycéraldéhyde-déshydrogénase et la phosphorylation de cet acide glycérique en 2-glycéro-phosphate par la D-glycérate kinase ont été démontrées au niveau des mitochondries hépatiques. Signalons encore l'oxydation du D-glycéraldéhyde en glycérol par la glycérol déshydrogénase et la phosphorylation du glycérol par la glycéro-kinase en

~~α~~-glycérophosphate.

b)- Les deux voies accessoires sont constituées par :

. La phosphorylation du fructose en fructose-6-phosphate, en présence d'ATP, d'ions magnésium et de l'hexokinase. Cette réaction se produit lorsque la concentration du fructose est 5 fois plus élevée que celle du glucose, et a été démontrée au niveau du cerveau. Ce mécanisme pourrait jouer un rôle dans l'intolérance héréditaire au fructose, lorsque se produisent de fortes hypoglycémies.

. La phosphorylation, dans le muscle, du fructose-1-phosphate en fructose 1-6 diphosphate en présence d'ATP, d'ions magnésium, et sous l'action de la 1-phospho-fructokinase.

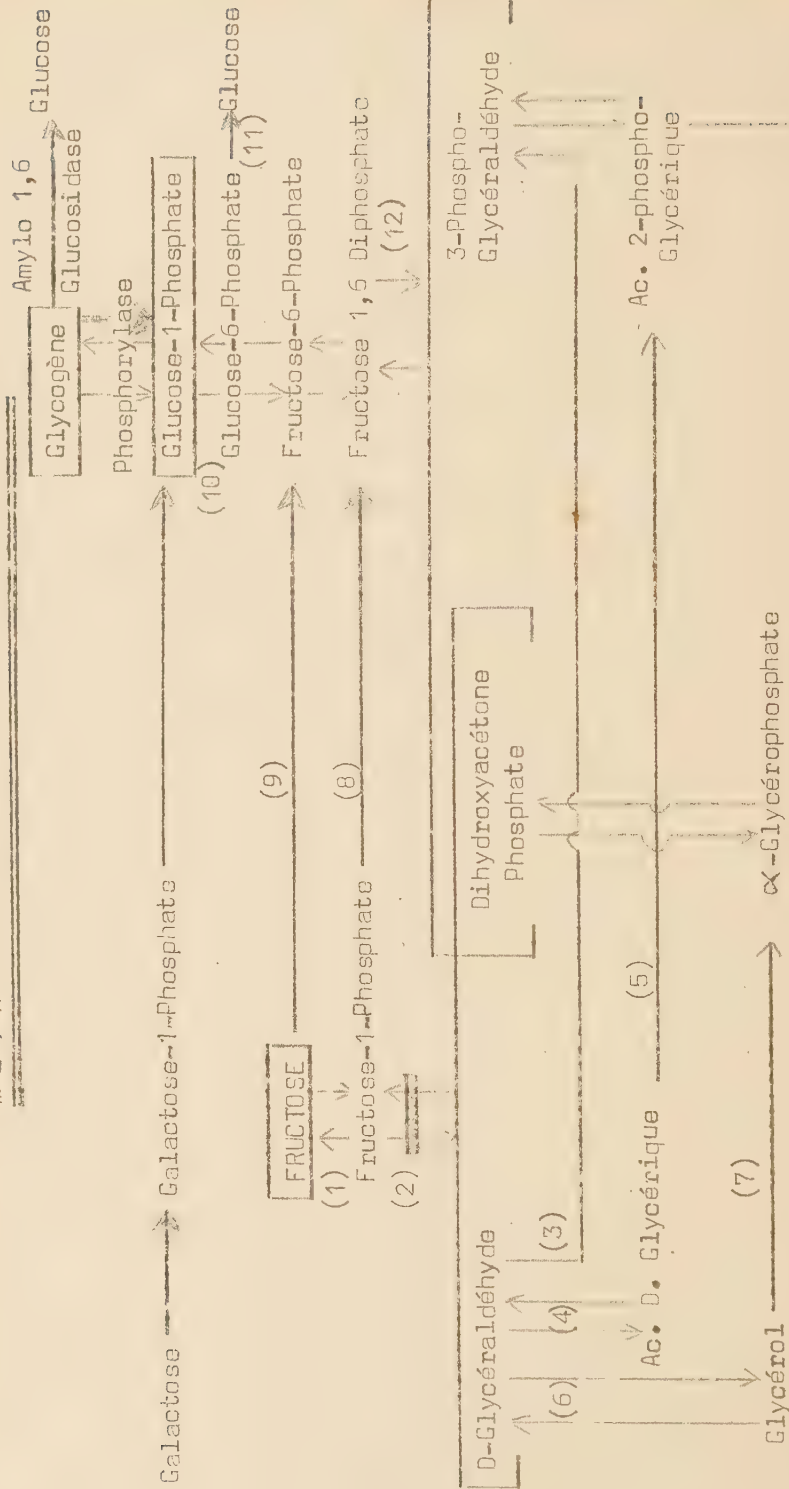
Ce mécanisme est invoqué pour expliquer la disparition du fructose du sang et la modicité de la fructosurie.

Le fructose 1-6 diphosphate est alors scindé par une aldolase en dihydroxyacétone-phosphate et en phosphoglycéraldéhyde.

Rappelons que, pour LEUTHARDT, la 1-phospho-fructaldolase et la 1-6-diphospho-fructaldolase sont des enzymes différentes, alors que pour HERS il existerait une aldolase hépatique et une aldolase musculaire qui diffèreraient par leur affinité pour les substrats. L'aldolase hépatique serait beaucoup plus active que la musculaire sur le fructose-1-phosphate, alors que l'aldolase musculaire serait beaucoup plus active que l'hépatique sur le fructose-1-6-diphosphate.

c)- Schéma récapitulatif.

MÉTABOLISME DU FRUCTOSE





Niveau du blocage dans l'IHF

Inhibition enzymatique 2^{aire} de la glycogénolyse

(1)
(2)
(3)
(4)
(5)
(6)

Fructokinase
1-Phosphofructaldolase
Triose kinase
Glyceraldéhyde déshydrogénase
D-Glycérokinase
Glycéro-déshydrogénase

(7) Glycérokinase
(8) 1-Phosphofructokinase
(9) Hexokinase
(10) Phosphoglucomutase
(11) Glucose-6-Phosphatase
(12) Aldolase

= II =

OBSERVATION PERSONNELLE

Xavier D... est né le 19 Mai 1967, 9 jours avant le terme d'une grossesse normale, pesant 3,140 kg.

Les parents ne sont pas consanguins et sont en bonne santé.

On ne retrouve dans les familles maternelle et paternelle aucun antécédent pathologique particulier, sauf peut-être un frère de la maman qui présentait un petit degré de débilité mentale.

Les trois soeurs de Xavier, dont les deux dernières sont de vraies jumelles, sont toutes nées avant terme, avec un faible poids de naissance, mais se portent bien.

Xavier a été nourri au sein pendant 3 semaines, puis il a été mis à l'allaitement mixte durant 10 jours (lait maternel et Pélargon), et, à l'âge de 6 semaines, a reçu du lait Nido demi-écrémé car il paraissait affamé avec le Pélargon, de l'Adégic, mais pas de jus de fruit.

Jusqu'au 20 Juillet, soit jusqu'à l'âge de 2 mois, l'enfant semble en parfaite santé, mange bien, présente des selles normales et n'a été l'objet d'aucune agression infectieuse particulière.

En reprenant bien plus tard l'interrogatoire des parents, on pourra cependant apprendre que, vers l'âge de 7 semaines, soit aux alentours du 13 Juillet, l'enfant transpirait abondamment mais que ce fait avait été attribué aux chaleurs estivales.

A partir du 20 Juillet, l'enfant commence

à être anorectique, triste, comme drogué, disent les parents, qui remarquent pour la première fois un subictère conjonctival, une coloration foncée des urines, des selles un peu décolorées, ainsi qu'un fébricule à 37°5. L'enfant est alors âgé de 2 mois. A ce moment seulement, deux vomissements sont signalés dans le cadre de ces premières manifestations.

Hospitalisé le 24 Juillet 1967 à l'Hôpital Saint-Michel de Paris, dans le Service du Docteur MICHON, il pèse alors 4,940 kg.

L'examen clinique constate le subictère conjonctival, le teint un peu grisâtre, les cornes oculaires accentués ; les urines n'ont pas perdu leur couleur foncée ; par ailleurs, l'enfant est toujours grognon.

La présence d'un météorisme abdominal ne permet pas d'apprécier le volume du foie et de la rate, mais un discret lacis veineux abdominal est remarqué. La suite de l'examen clinique semble normale.

Les examens complémentaires montrent :

a)- Des signes d'altération cellulaire hépatique :

Bilirubine : 120 mg %

Transaminases : S.G.P.T. : 154 U - S.G.O.T. : 70 U.

Taux de prothrombine : 18 %

Fibrinogène : 0,2 g/l.

b)- Des signes rénaux :

Protéinurie comprise entre 1 et 2 g par litre.

Cylindrurie granuleuse.

Méliturie s'élevant à 30 g. par litre alors que la glycémie se chiffre à 0,79 g par litre.

c)- Une anémie modérée à 3.600.000 G.R..

Le traitement entrepris comprend :

- Une transfusion de 60 cc le 25 Juillet 1967.

- Du Cortancyl à raison de 7,5 mg par jour durant 3 jours, puis 5 mg par jour pendant 6 jours.

- Des antibiotiques : Albacycline et Adiazine.

Le diagnostic initialement soulevé est donc celui d'hépto-néphrite, et sous ce traitement on observe l'évolution suivante : amélioration de l'état général avec prise pondérale de 300 g, incomplète régression de l'ictère, persistance du météorisme abdominal en dépit duquel une hépatomégalie est mise en évidence, la rate n'étant pas perçue ; persistance également des signes urinaires avec une azotémie qui se chiffrera, le 4 Août 1967, à 0,40 g/l ; enfin apparition, aux points de piqûres, d'hémorragies extériorisant d'importantes perturbations de la crase sanguine avec un taux de prothrombine à 18 % et un fibrinogène à 0,2 g/l (le 1er Août 1967). Les différentes numérations et formules sanguines pratiquées donnent les résultats suivants, cependant qu'une nouvelle transfusion isogroupe de 100 cc était faite le 31 Juillet.

Dates	Hématies	Leucocytes	Hémoglobine	Hématocrite	Réticulocytes	Plaquettes
-7-67	3600000	9.200	10,6 g %	34 %		300.000
-7-67	3360000	39.500	9,8 g %	33 %		
-7-67	3400000	18.000		30 %		
-8-67	2850000	14.000	8 g %	27,5 %	4 %	

Le 3 Août, cet enfant est revu à l'Hôpital Saint-Michel avec le Professeur POLONOVSKI, et on évoque à l'origine de cet ictère cirrhogène une maladie métabolique, à savoir : galactosémie, intolérance héréditaire au fructose ou tyrosinose. L'enfant est mis au Végé lact. C et les examens sont entrepris à l'Hôpital Trousseau dans le Service du Professeur LAPLANE.

Le 4 Août, l'enfant, âgé de 2 mois et demi, entre dans le Service.

Il mesure 57 cm et pèse 5,200 kg, ce qui correspond à un développement staturo-pondéral normal ; mais ce poids demande à être interprété car cet enfant présente des oedèmes des membres inférieurs, un aspect bouffi du visage et probablement une lame d'ascite.

En outre sont constatés : un gros foie dur, débordant de 5 à 6 cm le rebord costal inférieur, un pôle inférieur palpable de rate, et des ecchymoses. Le développement psycho-moteur et l'examen neurologique sont normaux. Les analyses pratiquées au pied du lit confirment l'existence d'une protéinurie et d'une méliturie qui est au moins partiellement faite de glucose (Clinistix +++).

Au total, la constatation d'une atteinte cellulaire hépatique apparue assez rapidement chez un nourrisson, associée à des signes d'altération rénale et à une méliturie, fait évoquer trois diagnostics :

- la galactosémie congénitale, du fait de l'ictère cirrhogène précoce avec méliturie, encore qu'il existe un élément discordant qui est l'absence de cataracte ;

- la fructosémie congénitale avec, en sa faveur, une bonne tolérance au lait de mère, mais un élément contre : la forte méliturie avec glucosurie et l'absence apparente de malaises hypoglycémiques ;

- la tyrosinose enfin, dans sa forme à début précoce.

De nouveaux examens complémentaires sont entrepris dans le but de préciser au plus vite le trouble métabolique en cause étant donné l'incidence sur le régime, et par ailleurs pour faire le point de l'atteinte hépatique et rénale.

1°- L'identification du trouble métabolique
s'est faite en plusieurs étapes.

= Du 4 au 7 Août, l'enfant est alimenté avec du Végélact. C(*) après que l'on eût pris la précaution de vérifier avant, puis après l'absorption d'un biberon de ce lait, glucosémie qui passa de 0,32 g/l à 1,10 g/l. Ce test ne plaidant pas en faveur d'une intolérance au fructose, le Végélact. C a donc été poursuivi.

= Cependant, le 7 Août, la protéinurie et la méliturie demeurant inchangées (une chromatographie des sucres ayant techniquement échoué car l'examen n'a pas été fait immédiatement), on décide de substituer le lait Galactomine au Végélact. C dans l'alimentation de l'enfant.

= Le 9 Août, soit 48 heures après, la méliturie disparaît et la protéinurie s'est presque complètement effacée.

On vérifie alors la composition du Galactomine et devant l'absence, non seulement de galactose mais encore de fructose dans ce lait, l'hypothèse d'une fructosémie est retenue en priorité et une épreuve de charge au fructose est demandée. Parallèlement, devant le résultat de la chromatographie des acides aminés urinaires montrant seulement une hyperaminoacidurie globale, signe de tubulopathie, sans prédominance sur la tyrosine, associée à une chromatographie normale des acides aminés du sang, l'hypothèse d'une tyrosinose est éliminée.

= Le 18 Août, l'épreuve de tolérance au fructose est réalisée, par voie orale ; on administre à l'enfant une dose de fructose de 1 g/kg.

Durant l'épreuve, aucune anomalie n'est notée

(*)- Rappelons que le Végélact C comprend 52,5 % d'hydrates de carbone, métabolisables dont 37,4 % de saccharose, 5 % de maltose, 10 % de dextrine amidon, des traces de glucose et de fructose.

en particulier, l'enfant n'a présenté ni sueurs, ni vomissements, ni perte de connaissance, ni tachycardie, ni convulsions ; il a seulement beaucoup pleuré.

Sur le plan biologique, les résultats obtenus sont les suivants :

Témoin	Glycémie vraie	Fructosémie
0 minute	0,56 g/l	0 g/l
30 "	0,40 g/l	0,34 g/l
60 "	0,20 g/l	0,29 g/l
90 "	0,26 g/l	0,12 g/l
120 "	0,30 g/l	0,07 g/l

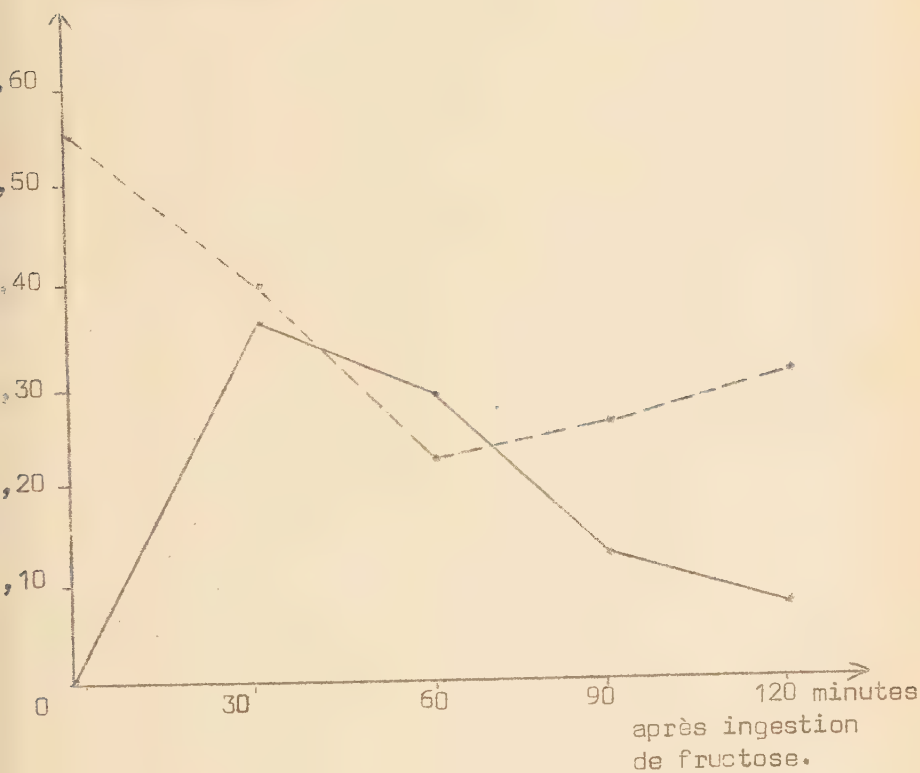
Les urines recueillies pendant cette épreuve et durant les 6 heures suivantes contiennent 1,38 g/l de fructose.

Les deux courbes de l'évolution de la glucosémie et la fructosémie expriment mieux les résultats. (p. 44 bis)

= Le 23 Août, à titre de contre-épreuve et aussi de test hépatique, l'enfant sous régime sans fructose est soumis à une épreuve de charge au galactose, à raison de 2 g/kg. Mais à 90 minutes du début de l'épreuve, l'enfant se met à convulser ne se calmant qu'après avoir pu absorber 10 cc d'une solution glucosée titrée à 30 %. Il faut noter que chaque prélèvement déclenchait des hurlements chez cet enfant. Les résultats de cette épreuve, en ne montrant pas de chute de la glycémie, comme l'indiquent les chiffres obtenus, permettent de considérer ce test comme normal. Quant aux convulsions, la calcémie dosée à ce moment s'élevait à 100 mg/l, leur explication se fonde sur l'hypothèse d'une tétanie normo-calcémique par cris.

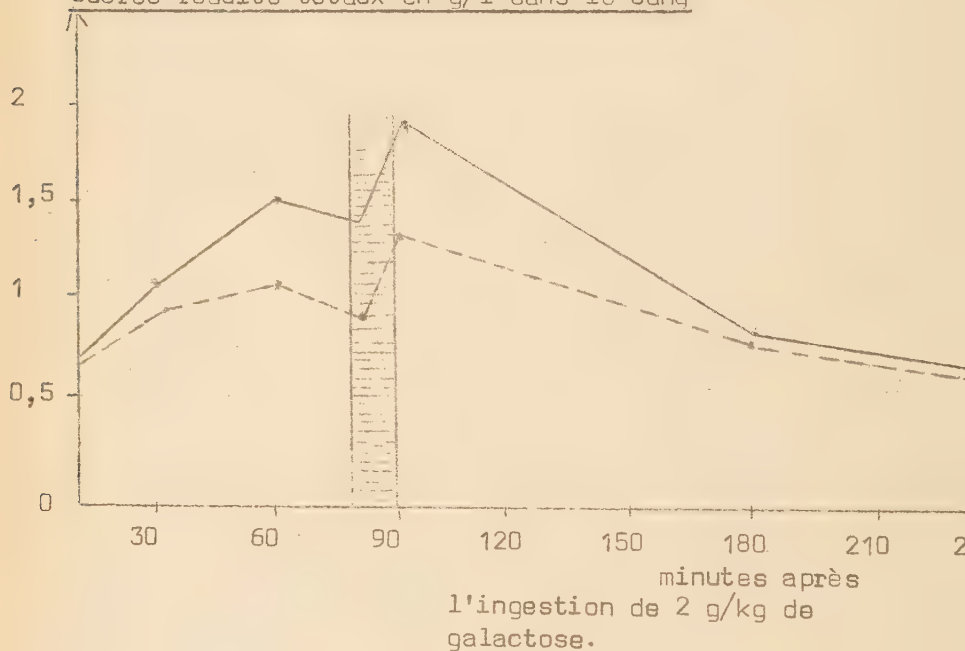
Glucosémie en g/l

Fructosémie en g/l



Glucose en g/l par la méthode à la Glucose-Oxydase,
dans le sang

Sucres réduits totaux en g/l dans le sang



Temps	Glucosémie	Sucres réduits totaux
0 minute	0,64 g/l	0,66 g/l
30 "	0,97 g/l	1,16 g/l
60 "	1,05 g/l	1,50 g/l
80 "	0,88 g/l	1,36 g/l
Apparition de convulsions. Prise de 10 cc de solution glucosée à 30 %.		
90 minutes	1,30 g/l	1,85 g/l
180 "	0,76 g/l	0,76 g/l
240 "	0,60 g/l	0,62 g/l

Dans les urines des 4 premières heures, on retrouve 15 g/l de galactose et dans celles de la 4ème à la 24ème heure, 1,08 g/l.

= Un peu plus tard, le 14 Octobre, par souci de vérification, la même épreuve de charge au galactose, donné aux mêmes doses, est entreprise et confirme les résultats de la précédente, excluant la responsabilité du galactose dans la genèse des troubles métaboliques. En outre, aucun incident n'est à signaler, et le test est parfaitement bien supporté par le malade. Les chiffres suivants sont ceux obtenus au cours de l'épreuve :

Temps	Glucosémie (Méthode à la glucose-oxydase)	Sucres réduits totaux
0 minute	0,76 g/l	0,80 g/l
30 "	0,82 g/l	0,90 g/l
60 "	0,76 g/l	1 g/l
90 "	0,90 g/l	1,38 g/l
120 "	1 g/l	1,60 g/l
150 "	0,80 g/l	1,24 g/l
180 "	0,67 g/l	0,80 g/l

A côté des tests de charge, et des tests éliminatoires, jalonnant la progression vers le diagnostic, la preuve déterminante est enfin fournie par la mesure de l'activité aldolasique dans le sérum sanguin et dans le foie, sur des prélèvements et fragments biopsiques.

Effectués dans les laboratoires du Professeur SCHAPIRA, les dosages de cette activité aldolasique la montrent diminuée aussi bien dans le sérum, avec :

0,80 U.I. au lieu de 3,3 normalement pour la 1-phospho-fructaldolase,

7,04 U.I. au lieu de 13 normalement pour la 1,6-diphosphofructaldolase,

que dans le foie, où l'on note :

0,41 U.I. au lieu de 8 à 14 pour la 1-phospho-fructaldolase,

1,17 U.I. au lieu de 8 à 14 pour la 1,6-diphospho-fructaldolase,

le rapport des activités $\frac{\text{F-1-6-P}}{\text{F-1-P}}$ étant ici égal à 2,85 au lieu de 1 à 1,1.

Commentaire de Madame SCHAPIRA :

"Bien que le rapport des activités aldolasiques ne soit pas aussi élevé qu'on le constate en général dans l'intolérance au fructose, il est cependant supérieur non seulement à la normale, mais encore au rapport des activités aldolasiques de certains foies cirrhotiques".

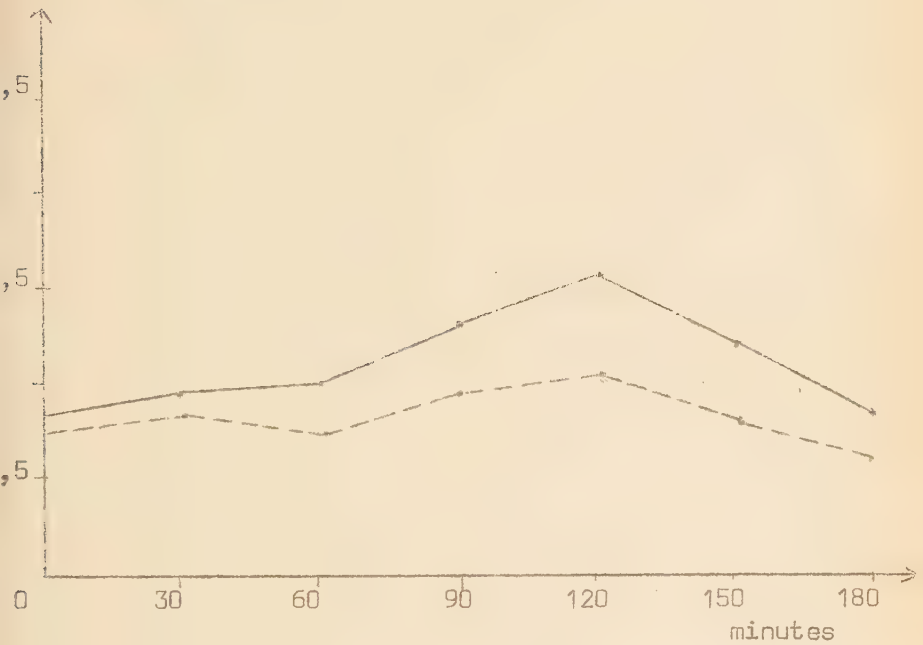
2°- Parallèlement à la mise en évidence du trouble métabolique, des examens complémentaires permettent de faire régulièrement le point de l'atteinte hépatique et rénale et de leurs conséquences.

A)- Sur le plan hépatique :

Bilan du 7-8-1967, à la veille de l'institution du régime sans fructose :

Glucosémie en g/l par la méthode à la Glucose-Oxydase

Sucres réduits totaux, en g/l



après l'ingestion de 12 mg
de galactose.

- Protidémie : 54 g/l

- Crase sanguine :

Taux de prothrombine : 33 %

" de proconvertine : 46 %

" de proaccélélerine : 17 %

Temps de Quick rapporté en % : 27 %

Consommation de prothrombine : 14 %

Taux de fibrine très diminué,

d'après le thrombo-élastogramme.

- Electrophorèse des protides sanguins :

Protides totaux : 54 g/l

Albumine : 62 %, soit 33,48 g/l

α_1 -globulines : 4 %

α_2 -globulines : 9 %

β - globulines : 11 %

γ - globulines : 14 %

Rapport $\frac{\text{Sérum albumine}}{\text{Sérum globuline}} = 1,63$

B)- Sur le plan rénal :

- Ionogramme sanguin du 5-8-1967 :

pH = 7,40

Sodium : 3,10 g/l

Chlore : 3,90 g/l

Potassium : 165 mg/l

R.A. : 24 vol. % - 10,5 mEq/l

Urée : 0,32 g/l

Calcium : 94 mg/l

Phosphore : 23 mg/l

Hématocrite : 37 %

- Ionogramme urinaire du 9-8-1967 :

Protéinurie : 0,20 g/l - 0,05 g/24 h.

Urée : 7 g/l - 1,80 g/24 h.

Chlore : 0,32 g/l

Sodium : traces par 24 heures

Potassium : traces par 24 heures

Acide urique : 33 mg/l - 8 mg/24 h.

Vol.(Calcium : 126 mg/l - 35 mg/24 h.

uri-(Phosphore : 900 mg/l - 230 mg/24 h.

naire : 260 ml

Acides aminés globalement augmentés sans prédominance nette de l'un d'entre eux, le rapport Azote total étant égal à 11 au lieu de 2.
Azote aminé

De ce premier bilan, il ressort l'existence :

- d'une importante atteinte hépato-cellulaire,
- d'une protéinurie avec hyperamino-acidurie,
- de stigmates biologiques d'un rachitisme débutant.

Sous le régime sans fructose institué à partir du 8-8-1967, et composé de la manière suivante :

Dates	Aliments	Poids	Volume	Valeur calorique
Du 8-8-67 au 15-8-67	Lait Galactomire	100 g	150 ml 5 fois par jour	490 cal./jour
Du 15-8 au 23-8	idem	125 g	150 ml 5 fois par jour	615 cal./jour
Du 23-8 au 26-8	idem	145 g	170 ml 5 fois par jour	715 cal./jour
Du 26-8 au 28-8	Viande, riz lait Nido entier non sucré, glu- cose, Maizena		160 ml 5 fois par jour	635 cal./jour

la méliturie disparaît en 2 jours, la protéinurie en 4 jours.

L'ictère, les oedèmes et la lame d'ascite disparaissent également.

Le 12 Août, un bilan hépatique montre les

résultats suivants :

- . Lipides : 4,9 g/l
- . Cholestérol total : 1,3 g/l
- . Urée : 0,32 g/l
- . Bilirubine totale : 40 mg/l
- . Bilirubine conjuguée : 9 mg/l
- . Tests de flocculation : Popper : 6 U. Vernes
Thymol : 14 U. Vernes
Burnstein : 14 U. Vernes
- . Transaminases : S.G.P.T. : 62 U.
S.G.O.T. : 12 U.
- . Prothrombine : 43 %

Le 16 Août, un examen de la crase sanguine révèle :

- . Taux de prothrombine : 74 %
- . Taux de proconvertine : 100 %
- . Taux de proaccélélerine : 100 %

Sur le plan rénal, les fonctions tubulaires évoluent vers la guérison comme en témoignent les chromatographies successives des acides aminés urinaires : ceux-ci se montrent en nombre progressivement moins élevé, avec persistance et prédominance des acides aminés à faible poids moléculaire (Sérine, alanine, thréonine, glutamine) ; le rapport azote total diminue, passant à 4,65 le 26 Août, azote aminé puis à 1,5 le 27 Septembre suivant.

3°- L'évolution clinique de ce malade sous le régime sans fructose doit être évoquée pour mieux comprendre la suite des résultats des examens complémentaires.

En dépit de son institution quasi immédiate après l'entrée de l'enfant dans le Service, le régime sans fructose n'entraîne aucune amélioration de l'aspect de la courbe pondérale qui reste paradoxalement stationnaire, et même accuse une chute, en passant de 5,175 kg le 12 Août à 4,550 kg le 26 Août suivant ;

cette chute ne peut être expliquée seulement par la fonte des oedèmes et par la disparition de la lame d'ascite. Par contre, une tendance à la diarrhée d'abord, puis une diarrhée grave et durable s'étant installée, accrue après l'épreuve de charge au galactose du 23 Août, l'enfant a dû être mis sous perfusion jusqu'au 4 Septembre. La coproculture est toujours demeurée négative et le pH des selles n'a jamais été très acide. On a, pour essayer de comprendre la cause de ces troubles digestifs, tour à tour incriminé :

- Le rôle qu'auraient pu jouer les petites quantités de fructose contenues dans la Mycostatine en suspension qu'a régulièrement reçu cet enfant, ainsi que dans la crème de riz Heudebert administrée par erreur le 30 Août. En principe cependant, le fructose n'entraîne pas de diarrhée.

- L'effet nocif d'un apport de galactose en grande quantité sur un tube digestif déjà irrité, lors de l'épreuve de charge au galactose.

- L'apport trop longtemps prolongé de lait de femme alors que les selles n'étaient pas normales.

Quoi qu'il en soit, cette diarrhée a finalement cédé sous l'influence d'un régime comportant : riz naturel puis Maïzena, viande, hyperprotidine, puis huile d'olive et glucose, et dès lors la reprise pondérale est devenue satisfaisante, permettant le 14 Octobre la seconde épreuve de charge au galactose que nous avons vue.

Les conséquences biologiques de cet épisode doivent donc entraîner une correction de l'interprétation des résultats des multiples bilans effectués chez cet enfant :

a)- Sur le plan hépatique :

	<u>15-9-67</u>	<u>13-10-67</u>
Protides	71 g/l	56 g/l
Lipides	4,4 g/l	2,5 g/l
Cholestérol total	1,4 g/l	1,1 g/l
Bilirubine totale	10 mg/l	10 mg/l

Tests de floculation :

• Popper	7 U.V.	4 U.V.
• Thymol	23 U.V.	13 U.V.
• Burnstein	29 U.V.	12 U.V.

Transaminases :

• S.G.P.T.	20 U.	45 U.
• S.G.O.T.	29 U.	12 U.

Prothrombine 100 %

Il n'y a pas eu d'étude histologique du foie.

b)- Evolution des facteurs de la crase sanguine :

	<u>13-9-67</u>	<u>30-9-67</u>
Taux de prothrombine	61 %	69 %
Taux de proconvertine	75 %	85 %
Taux de proaccélérine	74 %	89 %
Temps de Quick rapporté en %	100 %	100 %
Consommation de prothrombine	15 %	45 %

c)- Sur le plan rénal :

1°- Ionogrammes sanguins :

	<u>30-8-67</u>	<u>31-8-67</u>	<u>1-9-67</u>	<u>2-9-67</u>
Hématocrites	41 %	37 %	38 %	35 %
pH sanguin	7,38	7,39	7,38	7,36
Sodium en mEq/l	130	137	137	133
Chlore en mEq/l	103	108	109	108
Potassium en mEq/l	4,1		4,7	5,1
Réserve alcaline				
en mEq/l	11	12	12	15,5
Urée en g/l	0,15	0,12	0,12	0,10
Protides en g/l	68		60	60
Rappel clinique	diarrhée	diarrhée	diarrhée	diarrhée
Calcémie (le 24-8-67) :	100 mg/l			

2°- Ionogrammes urinaires :

	<u>26-8-67</u>	<u>31-8-67</u>
Volumes urinaires (ml/24 h.)	75	150
Urée en g/l	15	3
en g/24 h.	1,10	0,45
Chlore en g/l	2,50	3,90
en g/24 h.	0,20	0,50
Sodium en g/l	0,50	0,40
en g/24 h.	traces	traces
Potassium en g/l	1	1
en g/24 h.	traces	0,15
Rappel clinique	diarrhée	diarrhée

Par ailleurs, en ce qui concerne les bilans phospho-calciques, notons que la calcémie, régulièrement contrôlée (les 24-8-67, 15-2-68, 6-3-68), a toujours été retrouvée à des chiffres physiologiques ;

que la phosphorémie, par contre, est demeurée longtemps très faible, ne s'élevant que très lentement : 23 mg/l le 5-8-67, 34 mg/l le 15-2-68, 60 mg/l le 6-3-68 ;

que ces chiffres ont été obtenus alors que l'enfant a reçu sans discontinuer, depuis l'âge de 1 mois, une vitamino-prophylaxie D à des doses correctes, et n'a semblé, en dépit d'une importante fuite phospho-calcique associée à un taux élevé de phosphatases alcalines, au tout début du traitement, présenter aucun signe clinique de rachitisme.

Ainsi, cet épisode diarrhéique dépassé, l'évolution vers la guérison clinique et biologique a pu se poursuivre normalement. Après sa sortie du Service, cet enfant a été revu une première fois à l'âge de 6 mois, pesant 7,100kg, mesurant 64 cm et en excellente santé bien que son abdomen soit demeuré encore un peu gros, son hépatomégalie inchangée apparemment, ainsi que sa splénomégalie. Il a été conseillé à la mère de passer l'enfant à 4 repas quotidiens.

Vu une seconde fois à l'âge de 8 mois, pesant 9,570 kg, mesurant 71 cm et supportant parfaitement bien son régime, l'enfant présentait encore, en dépit d'un excellent état général, une hépatomégalie, dernier signe apparent mais en régression témoignant de la sévérité de l'atteinte causée par l'intolérance héréditaire au fructose. Le développement psychomoteur était normal.

= III =

, ,
DONNEES ETIOLOGIQUES

1°- FREQUENCE DE LA MALADIE

De 1956 à Janvier 1969, nous avons dénombré dans la littérature internationale 79 observations d'Intolérance Héréditaire au Fructose. Ce chiffre doit cependant être considéré comme inférieur au nombre réel de cas de la maladie dont tous n'ont pas ou n'ont pu être publiés. Se présentant avec une fréquence voisine de celle de la galactosémie, l'I.H.F. n'est donc pas une maladie rare.

2°- MODE DE TRANSMISSION

Le caractère héréditaire et familial de la maladie, mis en évidence pour la première fois par FROESCH, PRADER et coll. en 1957 et 1959 se retrouve dans plus de 50 % des cas que nous avons étudiés :

- Nombre total de cas	79
- Nombre de familles atteintes	45
- Nombre de cas de consanguinité des parents	18
- Nombre de fratries atteintes	55

Dans notre observation personnelle, nous n'avons pu établir de caractère familial et l'étude des antécédents héréditaires est restée négative. Cependant, cette absence de caractère familial ne va pas contre l'hypothèse émise par PRADER et selon laquelle l'I.H.F. est une affection héréditaire transmise par un gène récessif autosomique ne se manifestant que chez les individus homozygotes. Une exception va toutefois à l'encontre de cette hypothèse : elle est contenue dans l'observation de WOLF et coll. (1959), où le père et le fils présentaient à des degrés différents des signes de la maladie.

3°- SEXE

Les sexes masculin et féminin sont touchés avec une égale fréquence, ainsi que le montrent les résultats suivants :

- Nombre total de cas 79
- Nombre de cas de sexe masculin.. 38
- Nombre de cas de sexe féminin 41

A^e - AGE

Entre l'observation de JEUNE et coll. (1961), où la maladie est reconnue dès la première semaine de la vie chez un nouveau-né, et celle de DORMANDY et PORTER (1961), où c'est à l'âge de 51 ans seulement que l'I.A.F. est découverte chez une femme qui présentait des crises convulsives d'aspect comitial, tous les intermédiaires se retrouvent.

Sur 79 observations publiées, les premières manifestations de la maladie se sont révélées :

- Dans la première semaine de vie chez 22 enfants.
- Dans le premier mois chez 11 enfants.
- Entre l'âge de 1 et 3 mois chez 13 enfants.
- De 3 à 6 mois chez 8 enfants.
- De 6 à 12 mois chez 8 enfants.
- Au-delà de 12 mois chez 6 malades.
- A un âge indéterminé de l'enfance chez 11 malades.

En fonction du sexe des malades et de leur âge, nous avons remarqué qu'avant l'âge de 6 mois, la totalité des enfants de sexe masculin dont on connaît avec précision l'histoire clinique a déjà présenté des troubles digestifs d'intolérance au Fructose :

- Nombre total de malades de sexe masculin : 38
- Nombre de cas où la maladie s'est déclarée avant l'âge de 6 mois : 26
- Nombre de cas où la maladie s'est déclarée à un âge qui n'a pu être précisé : 10

Par contre, dans le sexe féminin, sur un total de 41 cas :

- Nombre de cas où la maladie s'est déclarée avant l'âge de 6 mois : 28

- Nombre de cas où la maladie s'est déclarée
après l'âge de 6 mois : 10
- Nombre de cas où la maladie s'est déclarée
à un âge indéterminé de l'enfance : 3

Il semble donc que la maladie est peut-être un peu mieux et un peu plus longtemps supportée dans le sexe féminin que dans le sexe masculin ; dans ce dernier, en effet, les premiers signes cliniques se sont manifestés dans le plus tardif des cas à l'âge de 5 mois. En ce qui concerne notre observation personnelle, c'est à l'âge de 2 mois que s'est amorcée la symptomatologie de l'I.H.F..

Ajoutons que parmi les 6 cas mortels figurent 2 garçons (frères) dont l'évolution de la maladie a été fulgurante puisque le premier est décédé à l'âge de 7 semaines et le second à l'âge de 12 jours (14), et deux filles décédées à l'âge de 6 mois et demi (68) et 4 mois (55 - Obs. N° 6).

5°- CIRCONSTANCES D'APPARITION DES PREMIERS SIGNES D'I.H.F.

La fructosémie ne détermine de manifestations pathologiques que lorsque l'alimentation apporte du fructose. On peut donc considérer qu'en fonction du degré d'intolérance propre à chaque malade, les facteurs agressifs agissent depuis la naissance de manière d'abord séparée et individuelle, puis, avec l'introduction d'une alimentation variée, de manière additionnelle, en s'ajoutant les uns aux autres et en cumulant leurs effets sur le malade qu'ils conduisent au cap des manifestations évidentes d'intolérance.

Dans cette escalade de l'agression du malade par le fructose, nous avons essayé de classer les différentes étapes :

a)- Il y a d'abord le rôle du lait maternel qui contient 0,5 g/l à 1,5 g/l de fructose suivant l'ali-

mentation de la nourrice, mais qui serait un peu mieux toléré que les biberons préparés avec les laits secs du commerce.

b)- Puis vient le sevrage, avec substitution au lait de mère des laits secs partiellement écrémés dits dextro-dextrine maltosés où le fructose existe à l'état naturel à raison de 1 g/l, mais où il convient aussi d'ajouter le surplus de saccharose introduit par la maman lorsqu'elle prépare les biberons.

c)- Viennent après les jus de fruit et les fruits, généralement mal supportés, surtout quand ils sont mûrs.

d)- Enfin, les différents aliments introduits dans le cadre d'une alimentation diversifiée et susceptibles de contenir du fructose complètent cet apport nocif.

Comme circonstances particulières d'apparition de la maladie, nous citerons l'observation de CHAPTAL (4) ; dans celle-ci, les premières crises, par ailleurs exceptionnellement graves, d'intolérance au fructose, ont débuté chez deux soeurs âgées de 3 ans et demi et 2 ans, respectivement 11 mois et 16 mois après l'évolution d'un ictère avec gros foie attribué à une hépatite virale sur la notion d'une épidémie d'hépatites infectieuses.

Dans le cas de notre observation personnelle, il semble qu'il ne faut incriminer que l'apport du fructose dans la genèse de la symptomatologie de l'intolérance. S'il est certain que l'allaitement au sein maternel a été bien supporté, tant sur le plan général que sur celui du développement pondéro-statural, il est non moins sûr qu'à partir du début du sevrage et surtout lors du passage à l'âge de 6 semaines à une alimentation totalement composée de lait Nido semi-écrémé et probablement saccharosé, et de farine DIASE, le fructose a été introduit à des doses franchement agressives, précipitant ainsi l'apparition des premières manifestations cliniques.

SEXE, AGE AU DEBUT DES TROUBLES, AGE AU MOMENT DU DIAGNOSTIC, CONSANGUINITE DES PARENTS, NOMBRE DE CAS DANS LA FAMILLE, NOMBRE DE CAS DANS LA FRATRIE, sur 79 observations.

AUTEURS et DATES de publication	SEXE	AGE au début des troub.	AGE lors du diagnostic	CONSANGUINITE des parents	Nombre de cas dans la famille	Nombre de cas dans la fratrie
CHAMBERS et PRATT 1956	F	10 m.	24 ans	-	1	1
FROESCH et coll. 1957-1959	F	Nais.	6 ans	+	8	3
	M	N	3 a. $\frac{1}{2}$	+	8	3
	M		Adulte	+	8	1
	M	Enfan.	A	+		1
	M		A	+	6	3
	F		A	+	8	3
	M		A	+	8	3
	M		Enfance	+	8	3
WOLF et coll. 1959	M	5 m.	9 mois	-	2	1
	M	Enfan.	36 ans	-	2	1
DUBOIS et coll. 1961	F	15 j.	1 mois	-	1	1
JEUNE et coll. 1961	F	8 j.	2 mois	+	1	1
DORMANDY et coll. 1961	F	13 ans	51 ans	-	1	1

AUTEURS et DATES de publication	SEXE	AGE au début des tr.	AGE lors du dg.	CONSAN- GUINITE	Nombre de cas famil.	Nombre de cas fratrie
SACREZ et coll. 1962	F	1 m.	3 mois	-	1	1
LELONG et coll. 1962	F	N	4 mois	-	1	1
	M	N	6 mois	-	1	1
	M	N	2 mois	-	1	1
PERHEENTUPA et coll. 1962	F	1 m.	14 ans	-	2	2
	F	1 m.	4 ans	-	2	2
	F	11 m.	1 an	-	2	2
	M	3 m.	3 ans	-	2	2
CORNELATH et coll. 1963	M	2 m.	7 ans	-	5	3
	M	7 sem.	15 ans	-	5	3
	F	2 m.	9 ans	-	5	3
	F	3 m.	26 ans	-	5	1
	F	3 m.	18 ans	-	5	1
DURAND et coll. 1963	M	3 m.	25 ans	-	1	1
FROESCH et coll. 1963	F	1e an.	39 ans	-	1	1
	M	1e an.	33 ans	-	2	2
	M	4 m.	Adulte	-	2	2
KAPLAN et coll. 1963	M	3 m.	8 mois	-	1	1
LEVIN et coll. 1963	F	13 j.	2 mois	-	2	2
	F	4 m.	7 a. $\frac{1}{2}$	-	2	2
	F	15 j.	17 j.	-	1	1

AUTEURS et DATES de publication	SEXE	AGE au début des tr.	AGE lors du dg.	CONSAN- GUINITE	Nombre de cas famil.	Nombre de cas fratrie
ROYER et coll. 1964	F	N	1 an	-	1	1
	M	N	3 mois	-	1	1
	F	N	7 ans	+	1	1
	F	N	1 an	-	1	1
	M	N	4 mois	-	1	1
DUBOIS et coll. 1965	M	15 j.	7 sem.†	-	3	3
	M	4 j.	12 j. +	-	3	3
	F	O	N	-	3	3
ROSSIER et coll. 1966	M	3 m.	11 m. $\frac{1}{2}$	-	2	2
	M	O	N	-	2	2
SWALES et coll. 1966	M	1e sem.	21 ans	-	1	1
MASS et coll. 1966	F	6 m.	41 ans	-	3	3
	F	6 m.	41 ans	-	3	3
	F		Adulte	-	3	3
MARIANI 1967	F	10 j.	10 mois	-	1	1
LIGNIERES 1967	F	9 m.	10 m. $\frac{1}{2}$	-	1	1
Obs.person. 1967	M	2 m.	3 m.	-	1	1
COLLOMBEL 1967	M	N	9 m. $\frac{1}{2}$	-	1	1
FOURNIER 1967	F	N	5 m. $\frac{1}{2}$			

AUTEURS et DATES de publication	SEXE	AGE au début des tr.	AGE lors du dg.	CONSAN- GUINITE	Nombre de cas famil.	Nombre de cas fratrie
BLACK et coll. 1967	F	1 sem.	4 ans	-	2	2
	M	1 m.	12 a. $\frac{1}{2}$	-	2	2
	M	3 j.	3 mois	-	2	2
	F	5 sem.	9 ans	-	2	2
	F	8 j.	8 ans	-	1	1
CHAPTAL et coll. 1968	F	3 a. $\frac{1}{2}$	7 ans	-	2	2
	F	2 a.	5 a. $\frac{1}{2}$	-	2	2
P. KOHLIN et coll. 1968	M	10 m.	36 ans	+	7	2
	F	6 m.	34 ans	+	7	2
	F	8 m.	54 ans	+	7	1
	M	Enfan.	74 ans	+	7	4
	M	Enfan.	63 ans	+	7	4
	M	Enfan.	67 ans	+	7	4
	F	Enfan.	58 ans	+	7	4
	M	3 m.	38 ans	-	1	1
	M	5 m.	26 ans	-	1	1
ODIEVRE 1969	M	18 j.	1 m. $\frac{1}{2}$	+	1	1
	F	N	4 m. $\frac{1}{2}$	-	1	1
	F	N	5 mois	-	1	1
	F	N	7 mois	-	1	1
	M	2 m.	2 m. $\frac{1}{2}$	-	1	1
	F	3 m. $\frac{1}{2}$	4 mois	-	2	2
	M	9 m.	11 a. $\frac{1}{2}$	-	2	2
	M	1 m.	2 m. $\frac{1}{2}$	-	1	1
	F	N	3 sem.	-	1	1

= IV =

SIGNES CLINIQUES

Cliniquement, l'Intolérance Héréditaire au Fructose se caractérise par :

- Des signes fonctionnels dont la particularité est d'être induits par l'absorption de fructose et qui consistent essentiellement en troubles dyspeptiques et en manifestations hypoglycémiques.

- Des signes physiques dont les plus importants sont l'hépatomégalie et le retard pondéro-statural.

- Enfin, tout un cortège de signes accessoires et inconstants, dont il est, pour certains, difficile de les inclure dans le cadre clinique classique de la maladie.

Dans notre étude des manifestations cliniques de la maladie, nous nous proposons donc de revoir point par point et en fonction des différentes observations de la littérature les signes que nous venons d'évoquer.

o o

I- SIGNES FONCTIONNELS

1°- Les troubles dyspeptiques.

Essentiellement représentés par des vomissements, ils englobent également nausées et anorexie.

Sur 60 observations étudiées :

- Nausées et vomissements se retrouvent dans 51 cas, soit 85 % des cas.

- Ils sont indéterminés ou absents dans 7 cas.

- Ils sont absents dans 2 cas où le diagnostic a été porté dès la naissance.

a)- Les vomissements :

Ils présentent un certain nombre de caractères particuliers qui permettent d'orienter d'emblée vers le diagnostic.

- Electivement déclenchés par l'absorption de fructose, ils n'apparaissent pas pour d'autres sucres.

- Ils surviennent entre 30 et 60 minutes après l'ingestion des aliments qui en contiennent.

- Leur abondance et leur intensité sont proportionnelles à la quantité de fructose ingérée et peuvent conduire le nourrisson à un état de déshydratation et de dénutrition sévères.

- Ils nécessitent de multiples changements de régime et sont peu influencés par les thérapeutiques symptomatiques habituelles.

- Ils ne disparaissent totalement que lorsque le fructose a été complètement éliminé du régime du malade ; ce dernier a souvent déjà spontanément procédé à cette exclusion.

Dans 4 observations au moins (42 bis) (2) (55), les vomissements ont motivé une hospitalisation avec le diagnostic de sténose du pylore et dans deux autres cas (4) c'est pour des crises de vomissements acétonémiques avec hypoglycémie sévère et accidents neurologiques à répétition que les enfants furent hospitalisés.

b)- Les nausées :

Elles accompagnent ou remplacent les vomissements. Elles se substituent à ces derniers, surtout chez les grands enfants et les adultes.

c)- L'anorexie :

Chez les nourrissons, une anorexie tenace n'est pas rare. Globale ou sélective, elle ne concerne dans ce dernier cas que les aliments sucrés. Elle peut aussi se substituer progressivement aux autres troubles dyspeptiques ou exister isolément et en être, dans ce cas, l'unique expression (cas retrouvé dans deux observations dont la nôtre). Son apparition coïncide généralement avec l'introduction du fructose dans l'alimentation de l'enfant.

2°- Les manifestations hypoglycémiques.

Retrouvées dans 60 % des observations étudiées, soit dans 36 cas sur 60, les manifestations hypoglycémiques constituent, par leur existence et par le contexte de leur apparition, un argument fondamental en faveur du diagnostic d'I.H.F.. Cependant, leur absence, que nous avons notée dans 30 % des cas, ne permet pas d'exclure pour autant ce diagnostic.

Déclenchées par l'absorption d'un aliment contenant du fructose, elles apparaissent 30 à 60 minutes après cette ingestion. Elles consistent en un état de pâleur avec parfois de brusques accès de rougeur, une cyanose des extrémités, un tremblement, des sueurs froides localisées à la face ou généralisées, une tachycardie, une sensation de malaise général.

D'intensité variable, elles peuvent présenter une allure plus inquiétante : obnubilation avec parole embarrassée et pâteuse, accès convulsifs et même coma.

Les accès hypoglycémiques à répétition peuvent simuler une affection neurologique avec crises épileptiformes et altération à l'électro-encéphalogramme, léger retard mental et ataxie.

Dans un certain nombre de cas, elles réalisent de grands accidents dramatiques à début brutal avec

collapsus.

L'âge du malade, la quantité de fructose administrée, les modalités de son administration sont autant de facteurs qui conditionnent la sévérité de ces manifestations hypoglycémiques :

- Elles sont plus intenses chez le jeune enfant que chez l'adulte.

- Elles sont d'autant plus graves que la quantité de fructose administrée est plus grande.

- Elles sont plus évidentes si le fructose est consommé seul et à jeun alors qu'elles sont plus atténuées lorsque ce fructose est absorbé associé à d'autres sucres tels que le saccharose.

c o

II- SIGNES PHYSIQUES

1°- Le retard pondéro-statural.

Sur un nombre total de 60 observations d'I.H.F., un retard pondéro-statural :

- a été constaté dans 25 cas, soit dans 40 % des cas ;
- n'a pas été constaté dans 20 cas (33 %) ;
- est demeuré indéterminé dans 15 cas (25 %).

Ces chiffres, et particulièrement ceux qui concernent les cas où le retard pondéro-statural était absent ou indéterminé, n'ont aucune valeur absolue et permettent seulement de situer le problème de ce retard dans le contexte familial, et individuel, propre à chaque malade face à l'installation de l'intolérance.

En effet, dans les cas où l'origine des troubles dyspeptiques, de l'anorexie, des manifestations fonctionnelles hypoglycémiques, n'a au départ été décelée ni par la mère de l'enfant ni par le médecin,

et où l'enfant a continué d'absorber bon gré mal gré une alimentation contenant du fructose, le retard pondéro-statural s'est installé rapidement et s'est accru progressivement jusqu'à atteindre des chiffres caricaturaux :

Observations	Année	Poids de naissance	Age	Poids du malade	Taille
PERHEENTUPA	1962		24 mois	8 kg	74 cm
-	-		9 mois	4,9 kg	55 cm
SACREZ	1962		6 m. $\frac{1}{2}$	3,1 kg	
LELONG	1962	3,470 kg	4 m. $\frac{1}{2}$	3,7 kg	52,5cm
DURAND	1963	4,450 kg	3 mois	3 kg	
ROYER	1964	3,000 kg	14 mois	4 kg	59 cm
ROSSIER	1966	4,620 kg	11 m. $\frac{1}{2}$	5,400	66 cm
MASS	1966	2,720 kg	11 mois	5,440	
BLACK	1967	3,040 kg	3 mois	3,740	
LIGNIERES	1967	3,200 kg	10 m. $\frac{1}{2}$	6,400	

Dans les autres cas, la perspicacité des parents, l'intervention et les conseils empiriques d'un "health-visitor" (BLACK), le rejet spontané par les malades eux-mêmes des aliments sucrés, ou simplement l'expérience d'un antécédent semblable dans la famille (frère ou sœur aînés ou parents eux-mêmes) ont fait exclure le fructose du régime et n'ont pas permis à l'intolérance de se manifester.

En fait, c'est entre ces deux extrêmes que se situe, avec une gamme de nuances, le retard pondéro-statural :

- Son existence et son accroissement sont liés à l'absorption de fructose, même en quantités minimales, par le sujet intolérant.

- Chez les malades, le rythme de croissance staturole est inférieur à celui des sujets normaux.

- La suppression du fructose du régime entraîne la reprise d'un rythme de croissance normal ou accéléré qui tend et parvient en général à faire récupérer par le malade le retard accumulé.

- Toutefois, lorsque le retard accumulé est trop important et lorsque la suppression du fructose intervient trop tardivement, la correction de ce retard n'est que partielle.

Pour ce qui est de la croissance pondérale, celle-ci peut être entravée de façon considérable par l'ingestion de fructose, même en quantités minimes. C'est chez les nourrissons que cette insuffisance pondérale est particulièrement évidente, comparativement aux normes correspondant à l'âge et à la taille. Cette insuffisance est liée à l'état de dénutrition et parfois de déshydratation causés par les troubles digestifs.

2°- L'hépatomégalie.

L'hépatomégalie constitue le signe qui, en partant de la symptomatologie fonctionnelle de la maladie, va imposer au pédiatre la nécessité d'examen complémentaires qui le conduiront au diagnostic. C'est dire avec quelle application il faudra la rechercher, et, le cas échéant, la considérer, dans le contexte fonctionnel de l'I.H.F.. Nous l'avons, pour notre part, étudiée sur plusieurs plans :

a)- Fréquence :

- Nombre total d'observations : 79
- Nombre d'observations avec apport de fructose: 37
- Présence d'une hépatomégalie dans : 40 cas
- Absence d'hépatomégalie dans : 23 cas
- Nombre de cas indéterminés : 16 cas

b)- Répartition en fonction de l'âge auquel elle a été constatée :

Sur 40 observations, on la retrouve :

- dans 26 cas entre l'âge de 0 et 6 mois, soit dans 65 % des cas ;
- dans 9 cas, entre 6 et 12 mois, soit dans 22 % des cas ;
- dans 5 cas au-delà de 12 mois, soit dans 12 % des cas ;
- au total, c'est dans 35 cas sur 40, soit dans 87 % des cas, que l'hépatomégalie a été constatée au cours de la première année de vie des malades.

Parmi les 23 malades qui ne présentaient pas d'hépatomégalie au moment du diagnostic, le plus jeune d'entre eux était âgé de 4 mois et demi (55) et les autres de 3 ans $\frac{1}{2}$, 5 ans $\frac{1}{2}$, 7 ans $\frac{1}{2}$, 9, 15, 18, 21, 24, 26, 33, 39, 41, 51 ans ... Ainsi, absente chez les adultes, rare chez les enfants, mais essentiellement présente chez les nourrissons et les tout jeunes enfants, l'hépatomégalie se caractérise par la distribution particulière de sa fréquence en fonction de l'âge.

c)- Circonstances d'apparition et caractères cliniques :

Absente chez les sujets soumis d'emblée ou secondairement à un régime sans fructose, l'hépatomégalie, en se manifestant chez les malades dont le régime n'en a pas été expurgé, se singularise par plusieurs points particuliers :

- Elle est d'autant plus importante que le sujet est plus jeune et que l'apport de fructose a été plus prolongé.

- Son délai d'apparition en présence de fructose dans le régime est le plus souvent inférieur aux 3 mois qui suivent l'introduction de ce sucre ; il est parfois compris entre 3 et 6 mois ; plus rarement, il dépasse 6 mois.

- Lors de l'épreuve de charge au fructose, l'apport d'une quantité massive de fructose en une seule administration peut entraîner une augmentation modérée du volume du foie dans les trois jours qui suivent l'ingestion de ce sucre.

- D'un degré variable, l'hypertrophie hépatique, indolore, porte habituellement sur les deux lobes du foie auquel elle donne une consistance ferme, parfois dure, et une surface lisse et régulière. Dans un bon nombre de cas, le bord inférieur du foie atteint une horizontale passant par l'ombilic.

- Enfin, cette hépatomégalie présente la capacité de régresser après suppression du fructose de l'alimentation ; cette régression s'effectue suivant des délais généralement compris entre 1 et 2 ans, parfois plus (5 ans dans une observation de ROYER) ; dans ce dernier cas, il ne faut pas exclure l'éventualité d'un apport de fructose, même en quantité minime, dans le régime du malade. Dans toutes les autres observations, le foie reprenait un volume normal dans les délais cités.

Parmi les sujets non porteurs d'une hépatomégalie au moment du diagnostic, on compte 5 enfants, 1 adolescent et 8 adultes.

Pour ces malades, l'absence d'hépatomégalie au moment du diagnostic doit être considérée avec un certain nombre de réserves :

- Tous ou presque ont cessé de consommer du fructose sous quelque forme que ce soit très tôt dans leur enfance.

- Rien n'indique, surtout pour les plus âgés, que dans leur plus jeune âge ils n'ont pas présenté d'hépatomégalie, d'autant que pour nombre d'entre eux il n'a pas été pratiqué d'examen clinique à cette période de leur vie.

- Pour les autres, soumis jusqu'au moment du diagnostic à l'apport de fructose, et dont il est certain qu'ils n'ont pas présenté d'hépatomégalie,

nous sommes conduit à évoquer une meilleure tolérance hépatique vis-à-vis de ce sucre. Cette éventualité d'une bonne compensation hépatique peut, ainsi qu'en témoigne l'observation de CHAPTAL, coexister avec une symptomatologie fonctionnelle et un déficit enzymatique majeurs.

Cependant, dans la majorité des cas, c'est l'évolution cirrhogène du foie qui domine, et avec elle, pour un bon nombre d'observations, tout le cortège de signes propres à cette évolution :

- Ascite, retrouvée dans 7 cas
- Splénomégalie : 10 cas
- Circulation collatérale : 6 cas
- Œdèmes : 4 cas
- Ictère transitoire : 18 cas (22 % sur la totalité des cas).

o o

III- LES AUTRES SIGNES CLINIQUES

1°- Les douleurs

Exceptionnelles, on ne les retrouve que dans 4 observations d'origine anglaise et américaine (75) (2) (45).

D'intensité variable, souvent très violentes (SWALES), elles se caractérisent par :

- Leur siège : sterno-xyphoïdien, épigastrique, essentiellement abdominal, parfois rétro-orbital (75), aux extrémités (45).

- Leurs circonstances d'apparition : 20 minutes environ après l'ingestion d'aliments contenant du fructose, précédant ou accompagnant les autres manifestations d'intolérance dont elles complètent le tableau.

2°- Le retentissement neuro-psychologique.

= Sur le plan neurologique, dans une observation présentée par DORMANDY (11), l'auteur décrit l'existence de crises convulsives survenant après chaque ingestion d'aliment contenant du fructose chez une femme âgée de 51 ans, et ce, depuis l'âge de 13 ans. Ces crises attribuées à une comitialité rebelle aux différentes thérapeutiques instituées, cessèrent lorsque le fructose fut exclu du régime.

Certes, par hypoglycémie résultant de l'action du fructose, des crises convulsives peuvent se produire ainsi que les épreuves de charge l'ont montré ; cependant, en raison et au moins en partie grâce à l'apport dans l'alimentation d'autres sucres qui viendront compenser la tendance à l'hypoglycémie, ces crises sont exceptionnelles.

= Sur le plan du développement psychomoteur et de l'intelligence, le retentissement de l'intolérance est à la fois :

- Certain : nous l'avons retrouvé dans 12 observations de la maladie.

- D'intensité variable : allant du très courant état léthargique du nourrisson au retard du développement psychomoteur. Dans une observation même, la malade, âgée de 14 ans, avait un Q.I. égal à 87, avec des difficultés d'ordre scolaire (58).

- Transitoire : les malades rattrapent rapidement et intégralement leur retard dès que le régime sans fructose est institué, et conservent une intelligence normale et exempte de séquelles (en dehors de l'observation précitée et peut-être de celle de DORMANDY (11)).

3°- Les manifestations hématologiques.

Une anémie hypochrome modérée est fréquemment

observée chez les nourrissons fructosémiques, avec des chiffres de l'ordre de :

- 3 à 4.000.000 de globules rouges par mm³ de sang,
- 5 à 10 g/100 ml d'hémoglobine.

Par ailleurs, sous l'influence d'une administration massive de fructose lors de l'épreuve de charge, il a été constaté une élévation du chiffre des leucocytes dans le sang.

Enfin, une acanthocytose a été mentionnée par KAPLAN et par ODIEVRE dans deux observations. A chaque fois, le régime sans fructose a fait disparaître en quelques jours cette acanthocytose.

4°- Les épisodes fébriles inexpliqués.

Ils peuvent s'accompagner d'épisodes de pyurie sans germe à l'examen des urines, et/ou d'épisodes diarrhéiques avec coproculture négative.

5°- Les signes dont l'absence contribue à singulariser le tableau clinique.

- Absence de signe d'atteinte oculaire.
- Absence de caries dentaires chez la majorité de ces malades.

*
SIGNES CLINIQUES DE L'INTOLERANCE HEREDITAIRE AU FRUCTOSE
ETUDE SUR 79 OBSERVATIONS

Auteurs	Apport de Fructose	Nausées Vomissements	Troubles hypoglycémiques	Retard pondéro statural	Ictère	Hépatomégalie	Splénomégalie	Circul. collat.	Ascite	Retentiss. psychomoteur
CHAMBERS 1956	-	+	+	-		-	-	-	-	-
FROESCH & coll. 1957-1959	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+
		+	+	-		-	-	-	-	
		+								
		+	+							
		+								
WOLFF & coll. 1959	+	+	+	+		+			-	-
		+	+	-						
DUBOIS & coll. 1961	+	+	+	-	+	+			-	
JEUNE & coll. 1961	+	+	+	+		+	+	+	-	
DORMANDY & coll., 1961	+	-	+	-		-				+

(*) P.S. : Les observations sont présentées dans tous les tableaux récapitulatifs dans le même ordre

[illegible]

Auteurs	Apport de Fructose	Nausées, vomissements	Troubles hypoglycé- miques	Retard pondéro- statutal	Ictère	Hépatomegalie	Splénomégalie	Circul. collat.	Ascite	Retentiss. psychomoteur
LEVIN & coll., 1963	+	+	+	+		+	+		+	+
ROYER & coll., 1964	+	+	+	+		+	+			+
DUBOIS, 1965	+	+	+	+	+	+	+			+
RUSCIER & coll., 1966	+	+	+	+		+	+			+
SWALES J.D. & SCHMITH D.M., 1966		+	+							
MASS & coll., 1966		+	+	+						

[illegible]

Auteurs	Apport de Fructose	Nausées, vomissements	Troubles hypoglycémiques	Retard pondéro- statural	Ictère	Hépatomégalie	Splénomégalie	Circul. collat.	Ascite	Retentiss. psycho- moteur
P. KÜHLIN, K. MELIN, 1938	-	+								
	-	+								
	-	+		-						
	-	+		-	++					
ODIEVRE, 1960	+	+	-	+	+	+	+			
	+	+	-	+	+	+				
	+	+	-		+	+				
	+	+	+	+	+	+	+			
	+	+	+	-		+				
	+	+	+	+	+	+	-	+	+	
	-	+	+	+						
	+	+		+	+	+				
	+	+		+		+	+			
	+	+		+	+	+	+			

$$= \underset{\text{—}}{V} =$$

SIGNES BIOLOGIQUES

Nous venons d'évoquer, en un chapitre nettement défini, l'entité clinique de la maladie. A cette entité clinique correspond une entité biologique complémentaire, dont les éléments, comme pour la précédente, extériorisent moins une situation de fait, constante et définitive, qu'un retentissement déterminé par l'apport de fructose et essentiellement fonction de la quantité et de la durée de cet apport.

Ce syndrome biologique se décompose en :

- signes d'atteinte hépatique,
- signes d'atteinte rénale,
- autres signes d'accompagnement,

que nous nous proposons maintenant d'étudier.

o o

I- SIGNES BIOLOGIQUES D'ATTEINTE HEPATIQUE

Cette étude porte sur le cas de malades ayant subi une exploration biologique des fonctions hépatiques pendant la période d'apport du fructose qui a précédé la découverte du diagnostic.

Nombre total de cas explorés : 35
Nombre de cas dans lesquels figurait au moins UN
signe d'atteinte biologique du foie : 31
soit 88 % des cas.

Principales perturbations rencontrées par ordre de fréquence :

1° - altération des facteurs de la coagulation.

Nombre de cas explorés :	22
Nombre de cas avec atteinte des facteurs de la coagulation :	18
Nombre de cas avec hémorragies extériorisées :	5

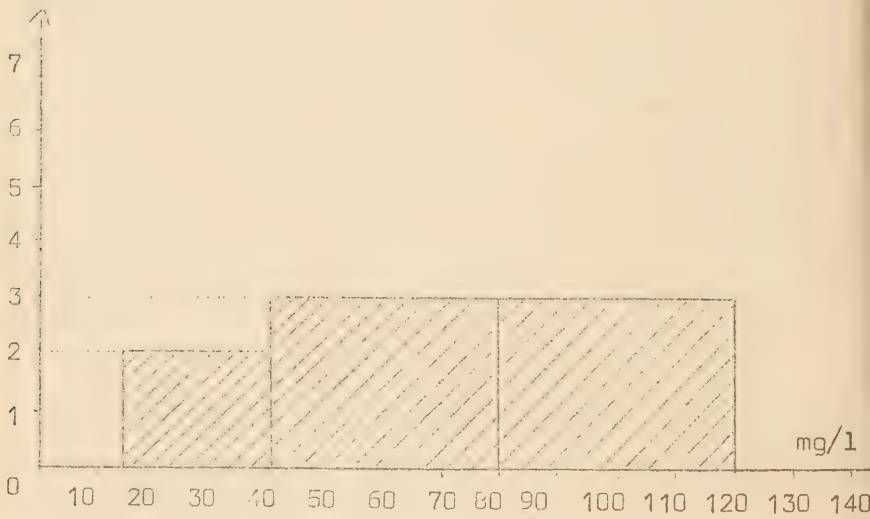
Retrouvée dans 81 % des cas explorés, cette atteinte consiste en un défaut de synthèse des facteurs II, V, VII et X de la coagulation, sans prédominance particulière sur l'un ou l'autre des facteurs énumérés (55).

Dans 27 % des cas, le déficit est suffisamment grave pour s'extérioriser sous forme d'hémorragies.

Ces hémorragies sont généralement moins graves que celles qui sont observées dans la galactosémie du nourrisson (1). Pourtant, dans une observation d'I.H.F. présentée par ODIEVRE (Obs. N° 9) (55), le syndrome hémorragique fut suffisamment grave (hématomes spontanés, hémorragies sous-conjonctivales, hématurie, saignements aux points de piqûres), et le traitement (Vitamine K₁, fraction PPSB, transfusions de sang frais) suffisamment inefficace pour que soit décidé le transfert de l'enfant de province à Paris en milieu spécialisé. Cela indique bien de quelle surveillance étroite doit relever la coagulation du sang chez ces malades.

Des épreuves de perfusion de fructose ayant été réalisées chez 4 malades par ODIEVRE et coll. (55) (Obs. N° 1, 2, 3, 8) et chez un malade (26) par GENTIL et coll., il a été constaté dès la fin de la deuxième ou de la quatrième heure après la fin de la perfusion une diminution nette du taux des facteurs cités. Ce fait permet d'incriminer le rôle essentiel du fructose ou de ses métabolites intermédiaires dans l'installation du déficit des facteurs de la coagulation, ou dans le blocage de leur synthèse. La vitesse d'installation de ce déficit est fonction de la relative brièveté de la demi-vie de ces différents facteurs, et sa correction ne survient qu'entre

Nombre de cas présentant
une hyperbilirubinémie



la vingt-quatrième et la quarante-huitième heure après la fin de la perfusion de fructose (ODIEVRE).

2°- Hyperbilirubinémie.

- Nombre de cas explorés : 17.

- Nombre de cas avec hyperbilirubinémie : 14 = 82 % des cas.

- Répartition de la fréquence de l'hyperbilirubinémie sur les malades en fonction des taux de bilirubinémie trouvés (Schéma p. 89 bis).

L'étude des taux respectifs de la bilirubinémie directe et indirecte met en évidence le fait que, dans trois observations (ODIEVRE N° 6 et N° 8, Obs. personnelle), le taux de bilirubinémie directe ne dépasse pas 9 mg/l, alors que celui de la bilirubinémie indirecte atteint 40, 42 et 50 mg/l. Dans l'une de ces trois observations toutefois (ODIEVRE N° 8) existait une anémie hémolytique contemporaine d'une septicémie à colibacilles.

Quoi qu'il en soit, ces taux reviennent rapidement à des chiffres normaux dès qu'est institué le régime sans fructose.

3°- Anomalies dans les épreuves d'élimination biliaire provoquée.

Epuration plasmatique de la BSP :

- Explorée dans 7 observations : (66) (4) (75).'

- Nombre de tests anormaux : 4 = 57 % des cas.

Dans les deux observations de CHAPTAL (4), les malades n'avaient pas pourtant totalement éliminé le fructose de leur alimentation et le test fut tout de même normal.

4°- Anomalies dans les épreuves
d'élimination urinaire.

Test de galactosurie provoquée : Des résultats anormaux furent obtenus dans la seule observation où ce test est mentionné (34).

5°- Taux des transaminases S.G.P.T. et S.G.O.T.

- Nombre de cas explorés : 18.
- Nombre de cas avec augmentation du taux des transaminases S.G.P.T. et S.G.O.T. : 13, soit 72 % des cas.

Le taux des transaminases S.G.P.T. s'échelonne entre les deux valeurs extrêmes suivantes : 460 unités (68) et 35 U.I. (34).

Celui des transaminases S.G.O.T. varie selon les malades entre 157 et 57 unités.

6°- Hypoprotidémie.

- Nombre de cas explorés : 26.
- Nombre de cas présentant une hypoprotidémie : 16.

Retrouvée dans 61 % des cas explorés, l'hypoprotidémie est donc une donnée fréquemment rencontrée dans le tableau biologique de la maladie chez les nourrissons.

Son importance, d'autant plus marquée que l'enfant est plus jeune, lui fait atteindre dans 37 % des cas où elle est déclarée, des chiffres caricaturaux :

		Protidémie
SACREZ, 1962	Age de l'enfant : 3 mois	40 g/l
BLACK, 1967	1 mois	35 g/l
ODIEVRE, 1969	Obs. 1	18 jours 36,5 g/l
	Obs. 4	21 jours 34 g/l
	Obs. 9	25 jours 32 g/l
	Obs. 5	10 sem. 47 g/l

Cependant, l'hypoprotidémie n'est pas toujours aussi évidente. En effet, dans 25 % des cas étudiés par les auteurs, elle se situe à la limite inférieure des normes proposées (61), encore qu'il faille l'interpréter en fonction de l'âge des malades et de leur état clinique et biologique (états de déshydratation en particulier).

Dans les autres cas, elle demeure modérée.

L'électrophorégramme des protides sanguins de ces malades a montré, dans trois observations (DESBUQUOIS), une élévation modérée des alpha-2 globulines et dans deux d'entre elles des gamma-globulines.

Nous avons constaté pour notre part que l'équilibre des fractions électrophorétiques des protides sanguins était très souvent maintenu dans les limites normales, à l'exception toutefois d'une élévation peu importante et rare des gamma-globulines dans quelques observations.

7°- Positivité des réactions de floculation.

- Nombre de cas explorés : 26.

- Nombre de cas avec réactions de floculation positives : 12.

Positives dans 46 % des cas, les réactions de floculation généralement perturbées dans des limites modérées peuvent présenter une valeur d'orientation pour le pédiatre. C'est en effet à partir de l'âge de trois mois que ces tests inflammatoires se révèlent positifs dans la majorité des hépatites néonatales (ODIEVRE). On en déduit l'intérêt que ces réactions vont présenter dans l'élaboration du diagnostic d'I.H.F. avant l'âge de trois mois essentiellement, alors que ces malades sont fréquemment hospitalisés pour hépatite infectieuse ou virale (Inclusions cytomégamiques, ξ).

8°- Augmentation du taux des phosphatases alcalines.

Explorée dans 10 observations, cette augmentation existe dans 4 cas (2) (12) (42) (observation personnelle), soit dans 40 % des cas.

9°- Variations du taux de la cholestérolémie, de la lipidémie, et diminution du rapport d'estérification du cholestérol.

- Nombre de cas explorés : 27.
- Nombre de cas avec hypercholestérolémie nette : 4, soit 17 % des cas.
- Nombre de cas à la limite supérieure de la normale : 2, soit 6,5 %.
- Nombre de cas avec hypocholestérolémie nette : 1 (0,30 g/l) (64).
- Nombre de cas à la limite inférieure de la normale : 1.

Ces résultats comprenant hyper et hypocholestérolémie nous donnent un pourcentage total de chiffres anormaux de 20,25 % des cas.

Ils doivent être interprétés, surtout en ce qui concerne le cas d'hypocholestérolémie, en fonction du

rapport d'estérification du cholestérol : dans une observation (64), la fraction estérifiée était nulle, ce qui revient à dire qu'ici la cellule hépatique était profondément altérée ; habituellement, en effet, les signes d'altération cellulaire hépatique sont moins intenses et nous n'avons noté une diminution du rapport d'estérification du cholestérol que dans 5 cas seulement (68) (37) (66) (64).

Dans deux observations avec hypercholestérolémie (55) (Obs. 3 et 4), celle-ci s'accompagnait, dans l'une (Obs. 4) d'une hyperlipidémie à 19,44 g/l avec, à l'électrophorèse, une augmentation des chylomicrons et une élévation anormale des pré-bêta-lipoprotéines, et dans l'autre d'une lipidémie à un taux normal. Par ailleurs, il existait dans ces deux observations une lactescence du sérum à jeun qui, pour l'une des deux (Obs. 4) a persisté plusieurs mois après l'institution du régime sans fructose. Un autre cas d'I.H.F. avec hyperlipidémie à 10 g/l chez un enfant d'un mois est encore signalé dans l'observation de DUBOIS (12). Ces perturbations semblent devoir être intégrées dans le cadre plus complexe du retentissement de l'I.H.F. sur le métabolisme hydro-carboné et lipidique dont les stigmates connus sont l'hypoglycémie, l'exagération de la lipolyse avec élévation des acides gras non estérifiés, l'hypertriglycéridémie, la stéatose hépatique (55), et peut-être même les cas d'acanthocytose.

Cependant, ce cap peut être dépassé dans le cadre d'une atteinte cellulaire hépatique plus sévère encore, et se caractériser par une chute du taux de la lipémie à 2,50 g/l (64), associée dans ce cas à l'hypocholestérolémie (0,30 g/l) et à la nullité du rapport d'estérification du cholestérol que nous avons précédemment notées.

Ainsi, en considérant l'ensemble des résultats de ces tests d'exploration fonctionnelle hépatique, nous pouvons en déduire les conclusions suivantes :

1°- Les perturbations biologiques hépatiques, retrouvées dans 88 % des cas analysés, soulignent par leur variété et leur intensité l'étendue et l'ampleur de l'atteinte hépatique.

a)- L'étendue : En effet, regroupés dans le cadre d'épreuves explorant :

- la fonction d'excrétion biliaire,
- la cellule hépatique,
- le système réticulo-endothélial,

ces tests se montrent tous perturbés avec une fréquence variable suivant les épreuves.

b)- L'ampleur : A la fois sur les plans de la fréquence et du degré d'intensité de l'atteinte, ce sont d'abord les tests d'exploration de la cellule hépatique qui montrent le plus d'anomalies, puis ceux explorant la fonction d'excrétion biliaire; enfin les épreuves étudiant le système réticulo-endothélial viennent en dernier lieu.

Comparativement aux travaux effectués sur ce sujet (66), nous avons trouvé sur un plus grand nombre de malades les résultats suivants :

- Les taux de fréquence sont identiques ou très proches pour :

- . L'hypercholestérolémie,
- . la positivité des réactions de floculation,
- . l'élévation du chiffre des transaminases,
- . l'hyperbilirubinémie,
- . la diminution du rapport d'estérification du cholestérol.

- Les taux de fréquence sont sensiblement différents dans le sens d'une élévation des chiffres pour :

- . l'hypoprotidémie,
- . l'altération du complexe prothrombique,
- . l'augmentation des phosphatases alcalines.

EXPLOURATION DES GRANDES FONCTIONS HEPATIQUES
TESTS ET FREQUENCE DES RESULTATS PERTURBES

FONCTIONS) ORGANES)	EXPLORES	TESTS	FREQUENCE DES ANOMALIES
EXCRETION BILIAIRE		Test à la B.S.P.	57 %
		Dosage de la cholémie	82 %
		Phosphatases alcalines	40 %
		Cholestérolémie	20,25 %
CELLULE HEPATIQUE		Rapport d'estéri- fication du cholestérol	44 %
		Protidémie	61 %
		Complexe prothrom- bique	81 %
		Transaminases	72 %
		Galactosurie provoquée	1/1
SYSTEME RETICULO- ENDOTHELIAL		Dosage des globulines	20 %
		Electrophorèse	40 %
		Floculation	46 %

- En ce qui concerne le test à la B.S.P., il a été retrouvé perturbé dans 100 % des cas (66). Pour notre part, nous avons relevé le cas de 2 enfants de 5 ans et demi et 7 ans (4) et d'un adulte de 21 ans (75) qui ont subi ce test sans montrer d'anomalies. Dans ces trois cas cependant, les sujets avaient spontanément éliminé de leur régime, depuis plusieurs mois et années, les aliments sucrés, donc la quasi-totalité du fructose.

Pourtant, en ce qui concerne le cas de SWALES, le test à la B.S.P. pratiqué dans les heures qui suivirent l'épreuve de charge au fructose ne laissa apparaître aucune anomalie, pas plus que les épreuves explorant la fonction d'excrétion biliaire et le système réticulo-endothélial, alors que le taux des transaminases, lui, atteignait 260 U. pour les S.G.O.T. et 45 U. pour les S.G.P.T..

Ces faits illustrent bien la prédominance de l'atteinte cellulaire hépatique que nous avons signalée précédemment, et par ailleurs ils mettent en évidence le rôle de ces deux facteurs que sont l'âge du malade et le caractère chronique de son intoxication par le fructose dans la détérioration d'un plus grand nombre de fonctions hépatiques.

2°- Cliniquement d'abord, puis biologiquement, comme nous venons de le voir, c'est vers le diagnostic de cirrhose hépatique ou d'hépatite infectieuse ou virale que le pédiatre sera orienté. De nombreux enfants furent hospitalisés dans cette optique. L'origine métabolique de l'affection, pour s'en tenir aux signes strictement hépatiques, ne pourra alors être suspectée sur les signes biologiques d'insuffisance hépato-cellulaire, sur d'autre part la fréquente négativité des tests de floculation tout au plus modérément perturbés dans certaines observations, enfin sur l'image histologique qui, avec l'absence de tout signe inflammatoire, la présence de stéatose et enfin l'existence d'une disposition pseudo-acineuse "en rosette" des hépatocytes, évoque le diagnostic de cirrhose métabolique (valable également pour la galactosémie congénitale).

SIGNES BIOLOGIQUES D'ATTEINTE HÉPATIQUE.
REPARTITION SUR L'ENSEMBLE DES MALADES CONSIDERES.

-97-

Auteurs	Age	Hyper- biliru- binémie	Hypercho- lestéro- lémie	Diminution du rapport d'estérif. du cholest.	Hypo- protidé- mie	Phospha- tées alcali- nes	Trans- amina- ses	Altérat. complexe prothrom- bique	Réactions de flocula- tion	S.S.P.
CHAMBERS	24 ans									
	6 ans	+							+	
	3 ans									
	Adulte									
	A									
	A									
	A									
WOLF	Enfance									
	9 mois		+							
	36 ans				+	+			+	
	1 mois	+					+	+	+	
JEUENE	2 mois									
	51 ans			Tests hépatiques normaux			+	+	+	
	3 mois	+		+	+			+		+
	4 mois			+	+					
LORLAND	6 mois				+			+		+
	2 mois	+					+			

Auteurs	Age	Hypor- biliru- binémie	Hypercho- lectéro- lémie	Diminution du rapport d'estérif. du cholest.	Hypo- protidé- mie	Phospha- tases alcali- nes	Trans- minases	Altérat. complexe prothrom- bique	Réactions de flocula- tion	B.S.P.
KOLLIN	63 ans									
	57 ans									
	58 ans									
	38 ans									
	26 ans									
GOJEVRE, 1969	6 sem.	+	+		+		+	+	+	
	4 mois						+			
	5 mois	+	+				+			
	7 mois		+		+			+		
	2 m. $\frac{1}{2}$				+					
	4 mois	+			+			+		
	11 a. $\frac{1}{2}$									
	8 sem.	+	+		+			+		
	3 sem.		+		+			+		

II- SIGNES BIOLOGIQUES D'ATTEINTE RENALE

Si les signes biologiques d'atteinte hépatique peuvent guider le pédiatre vers le diagnostic de métabolopathie, les signes biologiques d'atteinte rénale, eux, vont non seulement permettre d'abonder dans le sens de cette hypothèse, mais encore de la préciser en montrant les stigmates d'atteinte tubulaire rénale, et surtout la présence, lorsqu'elle est recherchée dans les conditions favorables, de fructose dans les urines, grâce à la méthode de la chromatographie unidimensionnelle sur papier, de ces urines.

L'étude suivante porte sur le cas de malades ayant subi l'exploration de leurs urines pendant la période d'apport du fructose qui a précédé le diagnostic.

- Nombre de malades consommant de manière régulière ou irrégulière du fructose : 35
- Nombre de malades présentant au moins UN signe biologique urinaire d'I.H.F. : 35
soit 100 % des cas.
- Principales perturbations rencontrées :

1°- La méliturie

Présente dans 88 % des cas où elle a été recherchée, la méliturie, plus qu'une étape dans la progression de la maladie, plus qu'un symptôme dans le tableau biologique du malade, représente la source commune à ces trois possibilités que nous avons constatées dans la littérature, et à propos de notre observation personnelle, à savoir :

- orientation rapide vers le diagnostic d'I.H.F.,
- erreur tragique pouvant conduire le malade à la mort,
- errements du diagnostic avec aggravation de l'état du malade qui continue à recevoir du fructose.

Absente chez les adultes, elle est le lot des nourrissons et des très jeunes enfants.

Dans 35 observations où nous l'avons étudiée :

- elle était absente (ou non signalée) dans 6 cas (11) (66) (43) (55) ;

- elle existait (ou était signalée) isolément et représentait alors le seul signe urinaire dans 4 cas, soit dans 13 % des cas (55 - N° 6 et 8) ; (2, N° 3 et 4) ;

- elle était associée :

- . soit à l'hyperamino-acidurie dans 4 cas : 13 % des cas où elle existe,

- . soit à la protéinurie dans 11 cas : 37 % des cas,

- . soit aux deux à la fois dans 10 cas : 34 % des cas,

sur les 29 cas restants.

Ces faits nous incitent à penser qu'il n'existe pas de hiérarchie dans l'ordre d'apparition de ces différentes manifestations, encore que la protéinurie puisse également s'extérioriser isolément (55, N° 2 et 4), alors que l'hyperamino-acidurie est toujours associée, soit à la méliturie, soit à la protéinurie, soit aux deux ensemble.

Dans les cas où la méliturie est associée à la protéinurie et à l'hyperamino-acidurie, le diagnostic de tubulopathie proximale est aisé et permettra rapidement de passer à l'étape suivante qui est celle de la définition de cette méliturie et en particulier la mise en évidence du fructose.

Mais, dans les observations :

- . où elle existe isolément,

- . où elle est signalée sous le vague qualificatif de corps réducteur dans les urines (2, N° 3 et 4),

- . où elle n'apparaît parfois que par intermittences (55, N° 8),

. en tenant compte des perfusions de sérum glucosé dont le rôle salulaire pour le malade en maintes circonstances l'est moins pour le diagnostic qu'elles contribuent à masquer,

la détection de l'I.H.F. peut longuement errer.

Dans ces conditions, plusieurs arguments doivent inciter le pédiatre à envisager l'éventualité d'une fructosémie :

= Dans les cas où la méliturie ne se manifeste que par intermittence, c'est la notion de rythme ou d'ébauche de rythme par rapport aux repas qui constitue un signe d'alerte. En effet, elle disparaît lorsque l'enfant est empiriquement soumis à un régime sans fructose, ou lorsqu'il ne reçoit de sucre dans sa perfusion que du glucose, et elle réapparaît sitôt que le fructose a été introduit par erreur dans les repas (2, N° 3) ou que l'enfant, sorti des phases aiguës de la maladie, est remis à un régime normal, non expurgé de ce sucre.

= Dans les cas où la méliturie est permanente, c'est le contraste que représente sa coexistence avec une hypoglucosémie non moins constante et parfois à expression clinique, qui ne doit laisser de surprendre.

Généralement, dans ces observations, une élévation du taux sanguin du fructose est notée.

= Enfin et surtout :

. étant donné la composition à prédominance de fructose de cette méliturie,

. étant donné le taux généralement faible de fructosurie (1 à 3 g/l), à cause duquel elle risque de passer inaperçue avec les habituelles mais grossières méthodes de dépistage,

. étant donné la fréquente association du fructose à d'autres sucres (lactose, glucose, saccharose, galactose), source de nombreuses erreurs de diagnostic (14) (55, N° 6), en particulier avec la galactosémie, à laquelle elle peut d'ailleurs être

associée,

c'est la méthode de la chromatographie sur papier unidimensionnelle qui est la plus sûre pour le dépistage du diagnostic.

A titre de vérification, elle pourra être recherchée et dosée lors des épreuves de charge au fructose où à l'hyperfructosémie va correspondre une fructosurie constante, mais minime et transitoire (1 à 5 % de la quantité absorbée). Elle disparaît d'ailleurs dans de brefs délais après suppression du fructose du régime du malade. Son origine, plus que dans la tubulopathie proximale, doit être recherchée dans l'hyperfructosémie qui suit chaque ingestion de fructose.

2°- La protéinurie

- Nombre de cas explorés : 35
- Nombre de cas avec protéinurie : 27
- Nombre de cas avec absence explicite de protéinurie : 1
- Nombre de cas indéterminés : 7

Présente dans 77 % des cas explorés, la protéinurie est retrouvée :

- isolée : dans 4 cas (55, N° 2 et 4), (11) (66) : 14 % des cas ;

- associée à l'hyperamino-acidurie : dans 2 cas (66) (43) ;

- associée à la méliturie : dans 11 cas, soit dans 40 % des cas (CLEMENT, en 1967, l'a retrouvée dans 33 % des cas (5)) ;

- associée à la fois à la méliturie et à l'hyperamino-acidurie dans 10 cas, soit dans 44 % des cas.

LEVIN, en 1965, en fait le symptôme le plus précoce qui extériorise sur le plan biologique l'at-

teinte rénale, symptôme rapidement suivi par l'hyperamino-acidurie et la méliturie.

Pourtant, dans l'observation de SACREZ (68), c'est l'élévation du taux des acides aminés urinaires qui a été le premier signe d'altération tubulaire rénale, associée à la méliturie, la protéinurie n'ayant pas été retrouvée.

Sur le plan quantitatif, la protéinurie demeure dans la grande majorité des cas très modérée, variant entre 1 et 3 g/l, atteignant même dans certaines observations 5 g/l, c'est-à-dire jusqu'à 1,5 g par 24 heures (7), et prenant alors un caractère massif.

Qualitativement, cette protéinurie montre à l'électrophorèse et à l'immuno-électrophorèse un tracé de tubulopathie pure (66) (7). Chez un malade (66), la protéinurie était composée en grande partie de bêta-globulines ; l'albumine et les gamma-globulines existaient à l'état de traces.

Elle disparaît en quelques jours sous l'influence du régime sans fructose, mais peut, lorsque celui-ci est introduit à titre d'épreuve de charge, réapparaître transitoirement dans les 24 heures qui suivent son administration.

3°- L'hyperamino-acidurie

- Nombre de cas explorés : 35
- Nombre de cas avec hyperamino-acidurie déclarée : 16, soit dans 45 % des cas.
- Nombre de cas dans lesquels elle est explicitement absente : 2.
- Nombre de cas indéterminés : 17

Les variations de l'acido-aminoacidurie dans le sens d'une hyperamino-acidurie sont signalées pour

la première fois par S. BONNEFOY, en 1961 (2 bis). Elle est associée pour CLEMENT (5) à la méliturie dans un quart des cas.

Pour notre part, sur 16 cas nous avons noté :

- son absence totale en tant que signe urinaire isolé,

- son association :

- . à une méliturie dans 4 cas, soit dans 25 % des cas,

- . à une protéinurie dans 2 cas,

- . à la fois à une méliturie et à une hyperamino-acidurie dans 10 cas, soit dans 62 % des cas.

Elle apparaît chez le malade soumis à un régime contenant du fructose selon un délai variable, allant de plusieurs jours à plusieurs semaines, et son importance est fonction de la teneur du régime en fructose et de la durée pendant laquelle il a été administré.

C'est l'analyse chromatographique des urines qui permet de constater les aspects qualitatif et quantitatif de l'hyperamino-acidurie.

Le chromatogramme montre en effet :

- une augmentation du nombre des acides aminés urinaires, avec présence de nouveaux acides aminés qui ne sont normalement pas excrétés par le rein dans les conditions physiologiques (thréonine, leucine, isoleucine, phénylalanine, acide glutamique) ;

- une augmentation de la quantité de ces acides aminés et en particulier de ceux qui sont physiologiquement excrétés par le rein.

L'hyperamino-acidurie porte en moyenne sur 15 à 20 acides aminés. Notons que l'élimination la plus importante que nous avons relevée dans la littérature correspond, avec 22 acides aminés, à un cas d'évolution mortelle décrit par SACREZ et coll. (68). Nous ne

possédons pas d'autres renseignements sur l'hyper-amino-acidurie concernant les autres cas mortels.

L'azote urinaire et le rapport azote aminé / azote total sont augmentés ainsi qu'en témoignent les résultats suivants :

Auteurs	Azote aminé urinaire		Azote total	Azote aminé / Azote total	Nbre d'ac. aminés urinaires
JEUNE	215 mg%	172 mg/24h		6,14 %	15
SACREZ					22
KAPLAN		150 mg/24h			15
Obs. pers.	71 mg%	110 mg/24h	6,20 g%	11	16
COLLOMBEL			920 mg%	11,30	15

Lorsque le fructose est exclu du régime, l'hyperamino-acidurie décroît progressivement et disparaît en quelques jours ou quelques semaines. A l'occasion des épreuves de charge au fructose, elle peut réapparaître transitoirement pendant les 24 à 48 heures suivantes, mais en quantité toujours modérée.

L'origine de l'hyperamino-acidurie ne serait pas uniquement tubulaire, mais à la fois rénale et hépatique :

Hépatique : Si l'on s'en réfère à l'observation de LEVIN, en 1963, reprise en 1965 par le même auteur, la constatation d'une élévation de l'aminocidémie parallèle à celle de l'acido-amino-acidurie, et l'existence d'une corrélation entre leur taux respectif suggéreraient à cet auteur une origine à la fois rénale et hépatique à l'hyperamino-acidurie. Cependant, dans une observation (7), où l'hyperamino-acidurie était notable (15 taches au chromatogramme, azote total à 920 mg/l, rapport azote aminé/azote total à 11,30), l'aminocidémie était normale.

Rénale : Les faits sont ici nettement plus évidents et reposent sur :

. des données histologiques : L'étude anatomo-pathologique du rein des malades décédés d'I.H.F. (58) (14) a mis en évidence des signes d'altération tubulo-cellulaire à type de dégénérescence granulo-vacuolaire.

. des données électrophorétiques et immuno-électrophorétiques des urines (66) (7) montrant un tracé de tubulopathie pure ;

. des données biochimiques récemment avancées par MASS (45) ; dans le cadre de son étude des états d'acidose tubulaire rénale au cours de l'I.H.F., états qu'il rend implicitement responsables de l'hyperamino-acidurie et de l'hypercalciurie qui lui sont alors associées.

4°- L'acidose hyperchlorémique et l'hypercalciurie.

Nous avons constaté l'existence d'une acidose hyperchlorémique dans 8 observations (38) (66) (42) (45) (4) d'I.H.F..

Elle était accompagnée d'une hypercalciurie dans 2 observations de LELONG, mais c'est dans l'observation de MASS et coll., associant I.H.F., acidose tubulaire rénale et néphrocalcinose que ce trouble prend toute son importance.

En effet, MASS, dans son observation, émet l'hypothèse suivant laquelle l'I.H.F. entraîne au niveau de la cellule tubulaire rénale une accumulation de F-1-phosphate ; celle-ci perturbe la voie métabolique nécessaire au maintien d'un gradient ionique en ions H^+ entre l'urine et la cellule tubulaire rénale ; de cette incapacité de la cellule tubulaire rénale à acidifier les urines résulteraient, avec l'acidose tubulaire rénale, une hypercalciurie et une hyperamino-acidurie (pH urinaire = 7,27).

Le processus serait le même avec le galactose 1-phosphate dans la galactosémie. Et l'auteur de conclure que devant toute acidose tubulaire rénale avec néphrocalcinose une I.H.F. en particulier doit être suspectée et le malade faire l'objet d'une exploration de ses fonctions tubulaires rénales, afin de déceler une acidose tubulaire rénale.

Dans l'observation de MASS, la clearance de la créatinine était anormale, témoignant de l'affection rénale chronique avec atteinte glomérulaire. Ce point particulier analysé par ROYER à titre d'exploration des fonctions glomérulo-rénales de ses malades, ainsi que par CHAPTAL, s'était avéré sans anomalie (clearance de la créatinine endogène comprise entre 60 et 120 ml/min./1,73 m² chez ROYER et 135 et 124 ml/min./1,73 m² chez les deux malades de CHAPTAL) (clearance de l'urée : 75 et 62 ml/min./1,73 m² chez les deux malades de CHAPTAL dont toutes les explorations fonctionnelles rénales en dehors de toute absorption de fructose n'ont pas montré d'anomalie).

Dans tous les cas, sauf peut-être dans celui de MASS qui a évolué vers la chronicité, la suppression de l'apport de fructose a fait disparaître aussi bien l'acidose tubulaire rénale que l'hypercalciurie.

5° - La bactériurie

La bactériurie, que nous avons retrouvée dans 4 observations, présentait ce caractère particulier de résister aux traitements antibiotiques tant que le fructose continuait d'être apporté dans le régime du malade ; ce fait est net dans l'observation de COLLOMBEL, moins dans celle de KAPLAN où une seule cure à la Furadoïne a suffi pour éliminer les colibacilles urinaires. Quoi qu'il en soit, l'exclusion du fructose là aussi, en abolissant la fructosurie qui constituait pour les germes un milieu de culture favorable, a permis l'éradication de l'infection urinaire.

Ainsi, avec une méliturie retrouvée dans 88 % des cas, une protéinurie dans 62 % des cas, une hyperamino-acidurie dans 35 % des cas, il apparaît que le signe le plus fréquent, mais pas toujours le plus évident malgré son importance, reste la méliturie. Recherchée dans les conditions favorables, elle assure une orientation rapide vers le diagnostic, en particulier si elle est associée à un tableau clinique et biologique de cirrhose métabolique. Dans celui-ci, une protéinurie et une hyperamino-acidurie parfois associées à une acidose tubulaire rénale peuvent coexister et en imposer pour une galactosémie naissante si le sucre responsable n'est pas identifié.

Il devient dès lors évident qu'une distinction doit être faite sur le plan urinaire entre les quatre symptômes fondamentaux que sont la protéinurie, l'acidose tubulaire rénale, l'hyperamino-acidurie et la méliturie. Les trois premiers, en extériorisant la lésion tubulaire rénale, témoignent, dans le contexte clinique et biologique de la maladie, de son caractère métabolique. Le dernier, en révélant la prédominance du fructose sur les autres sucres à l'analyse chromatographique des urines, permettra d'inclure dans le cadre de l'Intolérance Héréditaire au Fructose le syndrome biologique proprement rénal évoqué.

TABLEAU DES SIGNES BIOLOGIQUES D'ATTEINTE RENALE

Auteurs	Age	Fructose	Fructose-	Néliturie	Protéi- nurie	Hyper- amino- acidurie	Acidose plasma- tique	Hyper- calcémie	Bacté- riurie	Leucocy- turie
CHAMBERS	24 ans	—	—							
FROESCH	6 ans	—	—		—	—				
WOLF	5 mois	—	—			—				
DUBCIS	1 mois	+	+		+					
JEUNE	2 mois	+	+	+	+	+				+
DORRANDY	51 ans	+			+					
SACREZ	3 mois	+	+	+	—	+				
	4 mois	+	+	+	+	+	+	+		+
	5 mois	+	+		+					
	2 mois	+	+	+	+	+	—			
	14 ans	—	—	—	—	—				
	4 ans	—	—	—	—	—				
PERHEENTUPA	11 mois	+	+		+	—				
	3 ans	—	—			—				
	7 ans	—	—		—	—				
	15 ans	—	—		—	—				
CORNBLATT	4 ans	—	—		—	—				

Auteurs	Age	Fructose	Fructose	Méлитurie	Protéi- nurie	Hyper- amino- acidurie	Acidose plasma- tique	Hyper- calciurie	Bacté- riurie	Leucocy- turie
OUJEVRE				-	-					
				-	-					
				-	-					
				-	-					
				-	-					
				-	-					
				-	-					
	28 j.	+		+	+	+				
	4 m. $\frac{1}{2}$	+		-	+					
	2 m. $\frac{1}{2}$	+		+	+				+	+
	21 j.	+			+					
	2 m. $\frac{1}{2}$	+		+	+					
	4 mois	+		+						
	11 a. $\frac{1}{2}$									
	2 mois	+		+						
	25 j.	+			+					

III- SIGNES BIOLOGIQUES D'ACCOMPAGNEMENT

Ils sont, pour certains d'entre eux et dans la majorité des observations, plus la conséquence immédiate de l'ingestion de fructose que l'expression de manifestations biologiques permanentes. Ce sont l'hypoglucosémie, l'hyperlactacidémie et l'hypo-phosphorémie. Nous les étudierons lors de l'épreuve de charge au fructose.

Parmi les autres signes biologiques, signalons l'existence, dans deux observations (34) (55, N° 9), d'une acanthocytose, et dans une observation (55, N° 7) d'un aspect crénelé des hématies sur lame.

L'acanthocytose a été décrite pour la première fois dans le cadre de l'I.H.F. par KAPLAN ; dans cette observation, le pourcentage de l'acanthocytose dépassait 50 % des érythrocytes ; dans l'observation N° 9 de ODIEVRE (55) le pourcentage d'acanthocytes atteint 89 %.

Avec l'institution d'un régime sans fructose, l'acanthocytose disparaît en quelques jours (10 jours dans l'observation de KAPLAN). Le processus conduisant à la production d'une acanthocytose n'est pas connu mais paraît lié à une anomalie des lipides plasmatiques (55).

Néanmoins, le pouvoir acanthocytaire du plasma d'un malade atteint d'I.H.F. a été étudié "in vitro" (55) : les globules rouges du malade ou d'un témoin adulte, introduits dans du plasma de ce malade, plasma qui a été recueilli après perfusion de fructose et incubé à 37° C pendant 24 heures sous des concentrations variables de CO_2 (air pur et 50 % de CO_2) (76), montrent, par rapport à ceux incubés dans les plasmas normaux et dans le propre plasma du malade avant perfusion de fructose, un pourcentage inférieur d'acanthocytes (55). Il faut toutefois noter que ce malade venait de présenter une septicémie à colibacilles avec anémie hémolytique à 2.280.000 globules

et 28 % de réticulocytes.

En ce qui concerne l'anémie, nous avons trouvé dans 11 observations les chiffres suivants :

Auteurs	Nombre de globules rouges par mm ³	Taux d'hémoglobine		Réticulocytes Taux en %	Signes hémorragiques
		g %	% de la normale		
WOLF	3.200.000		56		
KAPLAN	2.670.000	↘	↘		
LELONG	3.600.000		70		
ROYER (JCF)	3.100.000	↘	↘		
ROSSIER	3.000.000				+
BLACK		8,8 g%			±
ODIEVRE					
4	2.760.000	7,5 g%			
6	3.000.000			28 %	
8	2.280.000				
9	3.000.000				+
Obs.pers.	2.850.000	8 g %		4 %	+

Dans un certain nombre de cas, des transfusions ont été faites, une corticothérapie et l'utilisation de fractions coagulantes PPSB ont été entreprises avec des résultats transitoires. Mais dans tous les cas, l'exclusion du fructose du régime a permis la correction de ces symptômes.

= VI =

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

’ ’
GRAVITE EVOLUTIVE

SIGNES HISTOLOGIQUES

L'étude anatomo-pathologique des malades atteints d'intolérance congénitale au fructose présente à maints égards un grand intérêt :

- Pour certaines images histologiques relativement spécifiques, elle peut confirmer le diagnostic de cirrhose métabolique et en particulier d'intolérance congénitale au fructose suggéré par l'examen clinique et biologique du malade.

- Lorsque le diagnostic est établi et que le traitement est institué, c'est elle qui, sous régime sans fructose, permet de suivre la rétrocession des lésions hépatiques, et par là la guérison totale du malade.

- Dans les cas mortels enfin, en donnant le tableau de la répartition des lésions dans l'organisme et en définissant leurs caractères propres, elle contribue à une meilleure compréhension de la physio-pathologie de la maladie et de ses manifestations.

Nous diviserons cette étude en deux parties : la première concernera les signes histologiques proprement hépatiques, la seconde les autres signes anatomo-pathologiques.

1^o. SIGNES HISTOLOGIQUES HEPATIQUES

- Nombre total des malades étudiés : 35.

Les signes histologiques trouvés soit isolément, soit associés entre eux selon les plus diverses combinaisons sont : une stéatose, une fibrose, une disposition pseudo-acineuse dite "en rosette" des hépatocytes, une rétention biliaire intra-canaliculaire, des lésions d'altération dégénérative des hépatocytes, des amas pigmentaires, des signes d'infiltration hépatique inflammatoire, des néo-canaux biliaires enfin.

Le tableau suivant indique le nombre de cas dans lesquels on retrouve chacun de ces signes et leur fréquence propre par rapport au nombre total de malades étudiés.

Signes histologiques	Nombre total de cas étudiés	Nombre de cas dans lesquels le symptôme est signalé	Fréquence en pourcentage avec laquelle le ce symptôme est rencontré
Stéatose	35	27	77 %
Fibrose	35	24	68 %
Disposition pseudo-acineuse "en rosette" des hépatocytes	35	10	28 %
Amas de pigments	35	6	17 %
Signes altération dégénérative hépatocytes	35	6	17 %
Rétention biliaire intra-canaliculaire	35	3	8,6 %
Infiltration hépatique inflammatoire	35	6	17 %
Néo-canaux biliaires	35	2	5,7 %

TABLEAU INDIQUANT LA REPARTITION DES ASSOCIATIONS DES DIFFERENTS SIGNES HISTOLOGIQUES ENTRE EUX,
ET LEUR FREQUENCE, SUR 35 MALADES, AVANT L'INSTITUTION DU REGIME SANS FRUCTOSE

SIGNES HISTOLOGIQUES	STEATOSE	FIBROSE	DISPOSITION PSEUDO-ACINETUSE DES HEPATOCYTES	AMAS DE PIGMENTS	SIGNES DE DEGENERESCENCE HEPATOCYT.	RETENTION BILIAIRE INTRA-CANALICULAIRE	INFILTRATION INFLAMMATOIRE HEPATIQUE	NEO-CANAUX BILIAIRES
Stéatose	11 cas	16 cas	6 cas	4 cas	4 cas	1 cas	5 cas	1 cas
Fibrose	16 cas	0	10 cas	5 cas	6 cas	3 cas	6 cas	2 cas
Disposition pseudo-acineuse des hépatocytes	6 cas	10 cas	0	4 cas	2 cas	1 cas	3 cas	2 cas
Amas de pigments	4 cas	6 cas	4 cas	0	2 cas	0	4 cas	2 cas
Signes de dégénérescence hépatocytaires	4 cas	6 cas	2 cas	2 cas	0	0	4 cas	2 cas
Rétention biliaire intra-canaliculaire	1 cas	3 cas	1 cas	0	0	0	0	0
Infiltration inflammatoire hépatique	5 cas	6 cas	3 cas	4 cas	4 cas	0	0	2 cas
Néo-canaux biliaires	1 cas	2 cas	2 cas	2 cas	2 cas	0	2 cas	0

A) - la stéatose.

C'est moins son aspect histologique donnant une image de clarification cellulaire généralisée plus ou moins massive, centro-lobulaire (14) ou péri-portale (37) (66), avec des hépatocytes de taille augmentée, au cytoplasme envahi de gouttelettes graisseuses plus ou moins confluentes et repoussant le noyau à la périphérie cellulaire, au degré variable de surcharge en glycogène, que la fréquence avec laquelle on la retrouve (77 % des cas étudiés), son caractère parfois complètement isolé (que l'on retrouve dans 11 cas sur 27, soit dans 40 % des cas où elle est déclarée), donnant à penser qu'elle pourrait bien être le premier signe histologique à apparaître (dans une observation de DUBOIS (14), elle était déjà présente à l'âge de 12 jours à l'autopsie ; par ailleurs aucun des autres signes histologiques n'a été signalé isolément parmi tous les cas étudiés), enfin sa lenteur à disparaître en dépit de l'institution du régime sans fructose (elle persistait encore 17 mois après l'exclusion du fructose alimentaire chez un malade (37)), qui confèrent à cette stéatose un caractère particulier.

Cependant elle est absente ou suffisamment peu évidente pour n'être pas déclarée dans 8 observations sur 35, soit dans 22 % des cas. Dans une observation où elle était primitivement absente (64), elle est apparue et s'est substituée 2 mois après l'instauration du régime sans fructose aux autres manifestations hépatiques qui étaient en l'occurrence une fibrose et une disposition pseudo-acineuse "en rosette" des hépatocytes. Ces faits suffisent à démontrer que la stéatose, bien que fréquemment présente dès le début de la maladie, n'est pas nécessairement, toujours, la première manifestation à signifier l'altération du parenchyme hépatique. En tout état de cause, elle peut au moins extérioriser, soit que la guérison n'est pas complète (37), soit que le malade continue de recevoir des doses de fructose suffisantes pour entretenir une stéatose même discrète (4) ; elle peut donc témoigner d'un

certain degré de souffrance hépatique persistante.

Un dernier point concerne les cas mortels. La présence d'une stéatose n'est pas mentionnée dans 3 des 6 cas mortels déclarés ; dans 2 autres de ces cas, la stéatose se caractérise par sa discrétion.

B)- La fibrose

Présente à la fois :

- dans 24 observations sur 35, soit chez 68 % des malades ;

- dans 100 % des 6 cas mortels (68) (42 bis) (14) (55) ;

- dans toutes les observations caractérisées par la sévérité de l'atteinte hépatique ;

la fibrose constitue le dénominateur anatomo-pathologique commun à toutes les formes graves d'intolérance congénitale au fructose.

Qu'elle apparaisse avant ou après la stéatose, elle n'existe jamais isolément et, comme l'indique notre tableau, se présente toujours associée à un ou plusieurs autres signes d'altération hépatique ; en particulier, on la retrouve accompagnant sur les coupes histologiques les images des pseudo-acini formés par la disposition dite "en rosette" des hépatocytes, dans tous les cas où ces dernières sont constatées.

Elle peut se manifester sous les aspects les plus divers : îlots étoilés développés autour des espaces portes, réticulo-fibrose de la trame réticulinique des sinusoides hépatiques donnant à cette sclérose une allure disséquante (KAPLAN), bandes fibreuses s'étirant d'un espace porte à un autre s'insinuant au sein des lobules hépatiques et isolant des nids de cellules parenchymateuses, bandes fibreuses étroites pouvant traduire un simple épaississe-

ment de la charpente conjonctivale du foie sans modification de son architecture lobulaire (56), cirrhose annulaire (55).

Cependant,.

- plus que par le moment où elle apparaît dans le tableau des signes histologiques d'altération hépatique,

- plus que par son degré d'intensité (dans un cas mortel (14) elle était discrète),

- plus que par le nombre des autres signes d'atteinte histologique du foie auxquels elle peut être associée,

c'est par le fait même de son existence qu'elle constitue une menace pour le malade, et pour le pédiatre un point de repère pouvant le renseigner sur le degré d'évolutivité possible de la maladie.

A cet égard, remarquons que les 6 cas mortels ayant tous présenté une fibrose hépatique, ce dernier signe rapporté au nombre total des cas où il a été découvert, serait dans 25 % d'entre eux associé à une évolution mortelle de la maladie.

C)- La disposition en formations pseudo-acineuses des hépatocytes.

Si la stéatose extériorise l'apparition ou la persistance d'une souffrance hépato-cellulaire, si la fibrose constitue le signe permettant d'évaluer l'évolutivité et la gravité de l'atteinte de l'organe hépatique globalement considéré, l'image qui représente la disposition en formations pseudo-acineuses des hépatocytes, encore appelée disposition "en rosettes", est certainement et d'entre toutes la plus importante.

En effet, en dépit de son manque de spécificité (on la retrouve également dans la galactosémie), de son inconstance (elle n'est signalée que dans 28 % des cas étudiés), elle suggère, lorsqu'elle est

présente (et elle peut l'être précocement comme le montrent les observations mortelles de DUBOIS), d'emblée, surtout en l'absence de signes inflammatoires et dans le contexte clinique et biologique propre au malade, une cause métabolique aux anomalies constatées.

Son aspect histologique, dans le cadre d'une architecture lobulaire profondément remaniée avec bouleversement (14) et dédifférenciation des travées de Remack, avec présence dans 100 % des cas relevés d'une fibrose plus ou moins importante, est celui d'une disposition radiaire, autour d'un canalicule biliaire dilaté, parfois comblé par un amas pigmentaire (dans 40 % des cas), d'hépatocytes de petite taille à noyau parfois pycnotique.

D)- Les autres anomalies histologiques hépatiques.

Elles comprennent :

- des lésions dégénératives des hépatocytes avec anisocytose, anisocaryose (33), parfois des lésions de nécrose hépatique (56). On ne les retrouve que dans 17 % des cas étudiés où elles sont toujours associées à une fibrose.

- une infiltration de lymphocytes, de polynucléaires, de plasmocytes, d'histiocytes et de macrophages chargés de débris P.A.S. positifs résistant à la digestion salivaire, au sein du tissu fibreux de sclérose. Cette prolifération inflammatoire n'est également présente que dans 17 % des cas étudiés.

- des amas pigmentaires dont l'existence a été précédemment mentionnée au centre des pseudo-acini hépatocytaires mais que l'on peut aussi rencontrer dans certaines cellules parenchymateuses et dans les cellules de Küpfer.

- une rétention biliaire, présente dans 3 observations (2, N° 1) (55, N° 6 et 8) et ayant deux fois

fait évoquer le diagnostic d'hépatite infectieuse, d'autant que dans l'une d'elles des cellules géantes furent observées (2).

- enfin des néo-canaux biliaires, siégeant au sein du tissu fibreux de sclérose et signalés seulement dans deux observations.

E)- Chronologie et mode d'installation des lésions hépatiques.

La première manifestation serait une stéatose hépatique vraisemblablement réversible. Ensuite apparaîtrait une atteinte cellulaire plus grave, les cellules situées à la périphérie des lobules étant touchées en premier lieu. Cette atteinte se caractérise par des pycnoses nucléaires, des nécroses cellulaires, une perte de l'arrangement trabéculaire et un trouble de la sécrétion des pigments biliaires qui s'accumulent dans les cellules histiocytaïres. Le parenchyme altéré est progressivement remplacé par du tissu fibreux. A ce stade, les lésions semblent fixées et si un régime adéquat peut empêcher une atteinte parenchymateuse plus grave, l'absence d'exclusion du fructose chez ce malade laissera évoluer la cirrhose et entraînera l'apparition d'une hypertension portale (DUBOIS).

o o

2°- LES AUTRES DONNEES ANATOMO-PATHOLOGIQUES

A)- Les lésions rénales sont minimes et n'affectent pas les glomérules (58) ; elles consistent en une tuméfaction discrète des cellules bordantes des tubes proximaux dont le cytoplasme se vacuolise (14).

Selon DUBOIS, des images comparables peuvent accompagner toute atteinte grave du parenchyme hépatique, quelle que soit son origine.

B)- Des lésions musculaires avec atrophie irrégulière et dégénérescence des fibres musculaires ont été mises en évidence dans le cas mortel analysé par SACREZ (68).

C)- Une macropolynésie à l'examen des îlots de Langerhans des 2 cas de DUBOIS (14) a été observée, de même que chez le plus jeune d'entre eux l'examen microscopique du cerveau a montré, dans le globus pallidus, une augmentation du nombre des astrocytes à gros noyau clair, réalisant l'image connue sous le nom de "glie hépatique type II d'Alzheimer"; celle-ci accompagne toujours les altérations hépatiques graves de l'adulte, et en particulier les cirrhoses.

D)- Enfin en aucun cas il n'a été constaté d'opacification du cristallin.

o

o o

REPARTITION DES SIGNES HISTOLOGIQUES HEPATIQUES SUR 35 MALADES ETUDIES

Auteurs	Stéatose	Fibrose	Disposition pseudo- acineuse des hépatocytes	Amas de pigments	Dégénérescence hépato- cellulaire	Rétention biliaire canali- culaire	Infiltration inflammatoire	Néo-canaux biliaires	Cellules géantes	Observations particulières
JEUNE	+	+			+					
SACREZ	+	+			+		+			Cas mortel
PERHEENTUPA										
2 mois N°2	+	+								
11 mois N°3	+	+								Cas mortel
LEVIN		+								Cas mortel
	+									
	+									
	+									
	+									
PS	+	+	+	+	+		+	+		
LELONG	+	+	+	+	+		+	+		
DG	+	+			+		+	+		
PC		+	+	+	+		+	+		
KAPLAN	+	+			+					Aspect de cirrhose dissé-
ROYER	+	+	+							quanté
VB										
JCF	+	+	+	+						

’ ’
GRAVITE ÉVOLUTIVE

Considérée sous l'angle de son évolution clinique, l'intolérance congénitale au fructose se présente essentiellement sous une forme bénigne et sous une forme grave.

1°- La forme bénigne est de découverte généralement tardive parce qu'elle n'entraîne que des difficultés mineures chez les malades qui en sont affectés. Elle est caractérisée par l'existence de nausées, de malaises, de douleurs abdominales et même de crises convulsives, consécutives à l'absorption de fructose. Elle semble exempte de retentissement évident sur le développement pondéro-statural ainsi que sur les fonctions hépatiques et rénales. Spontanément, les malades ont peu à peu exclu le fructose de leur alimentation. Cependant, certains d'entre eux tolèrent de faibles quantités de ce sucre (3) (11) (75) (4) (35), et KOHLIN déclare même que la tolérance au fructose augmente avec l'âge ; certains de ses malades, d'ailleurs, en consomment de petites quantités.

Le problème de la tolérance du fructose chez ces sujets semble en réalité dépasser le seul critère de la quantité administrée ; car en plus intervient un facteur de susceptibilité individuelle, laquelle, si l'on en juge par l'observation de SWALES et coll., peut même varier selon les moments : dans cette observation, en effet, le malade pouvait à certains moments consommer de grandes quantités de fructose sans présenter aucune réaction, alors qu'à d'autres moments une petite quantité de ce sucre suffisait à déclen-

cher d'importantes réactions d'intolérance. L'examen clinique et biologique fut, en outre normal ; seul le test de charge au fructose se révéla perturbé, comme cela est le cas chez tous les malades de cette catégorie, dont finalement la seule symptomatologie fonctionnelle prime sur le plan clinique les autres manifestations.

2°- La forme grave se distingue nettement de la précédente. Son début est toujours précocce et la maladie peut s'extérioriser dès les premiers jours de la vie. Dans une observation de DUBOIS déjà mentionnée, deux frères décédèrent après une évolution fulgurante de la maladie, l'un à l'âge de 7 semaines, l'autre à l'âge de 12 jours.

La symptomatologie est faite de troubles digestifs permanents à type de vomissements, d'anorexie et de malaises hypoglycémiques, de sudation, pâleur, collapsus et convulsions possibles.

Elle se complique rapidement d'un considérable retard de croissance pondéro-staturale, d'une atteinte rénale, et d'une atteinte hépatique que nous avons déjà eu l'occasion de décrire.

Son évolution en l'absence d'une diététique appropriée peut être considérée comme fatale, et dès lors l'intolérance congénitale au fructose peut légitimement être incriminée comme cause de morts subites par accidents hypoglycémiques ou de cirrhoses congénitales à évolution mortelle non rapportées à leur véritable étiologie. La suppression du fructose alimentaire entraîne la disparition des manifestations pathologiques de la maladie dans un délai assez rapide, en dehors du problème de la réversibilité totale de la sclérose hépatique et du retard de croissance dont la correction reste lente.

Chez les adultes, le seul cas ayant comporté une gravité évolutive spéciale est présenté par MASS et coll. (45). Dans cette observation, la malade

a développé, dans le cadre de son intolérance congénitale au fructose, une acidose tubulaire rénale qui a entraîné une néphrocalcinose avec clearance anormale de la créatinine.

= VII =

DIAGNOSTIC POSITIF

Ayant défini les éléments cliniques, biologiques et anatomo-pathologiques, et pour chacun d'entre eux l'indice qui, considéré isolément ou en association avec d'autres signes suggestifs, permet de s'orienter plus précisément vers le diagnostic d'intolérance congénitale au fructose, il reste à faire la preuve de ce diagnostic.

Deux groupes de tests sont, sur ce point, décisifs :

- l'épreuve de charge au fructose,
- les dosages enzymatiques.

o o

I- EPREUVE DE CHARGE AU FRUCTOSE

A)- Cette épreuve consiste à observer chez tout sujet intolérant au fructose et soumis à l'administration par voie orale ou intra-veineuse d'une dose de charge de ce sucre :

1°- Cliniquement : la reproduction transitoire de la symptomatologie fonctionnelle et parfois même physique de la maladie.

2°- Biologiquement :

- des anomalies sanguines comprenant :
 - une nette diminution du taux sanguin du glucose spécifiquement recherché,
 - une élévation anormale du taux sanguin du fructose,
 - un certain nombre d'autres modifications biochimiques.

B)- Modalités opératoires :

1°- Voies d'administration du fructose :

Le fructose peut être administré oralement dans une solution à 10 ou 20 %, selon une dose qui varie entre 12,50 g et 50 g/m² de surface corporelle ou 0,50 à 2 g/kg de poids.

Lorsque l'on utilise la voie intra-veineuse qui présente sur la précédente l'avantage de ne pas causer de nausées ou de vomissements, on emploie alors de petites doses de fructose de l'ordre de 3 g/m² de surface corporelle pour l'enfant et 0,25 g/kg de poids pour les adultes.

2°- Circonstances et déroulement technique de l'épreuve :

L'enfant doit être à jeun depuis 6 à 9 heures.

Dans un premier temps, on installe une perfusion de sérum salé isotonique à débit très lent.

Une heure plus tard, on injecte dans le tuyau de perfusion une solution de fructose apportant 0,20 à 0,30 g/kg de poids de ce sucre. L'installation préalable de la perfusion permet d'éviter une éventuelle réponse hypoglycémique secondaire au stress et surtout d'injecter du sérum glucosé hypertonique au cas où surviendrait une crise brutale et dramatique d'hypoglycémie.

Lorsque, la sensibilité du sujet ayant été testée à l'aide de doses infimes de fructose (1 à 2 g chez le nourrisson), la réponse hypoglycémique n'est pas apparue de façon nette, il faut recommander l'épreuve avec une dose plus importante, en tenant compte de chaque cas particulier et du degré de probabilité du diagnostic qui lui est propre.

Les doses de fructose administrées sont de l'ordre de :

2 g/kg de poids		chez le nourrisson
1,75 g/kg	"	chez le jeune enfant
1,50 g/kg	"	chez le grand enfant
1 g/kg	"	chez l'adulte (50 g par prise)

Pour FROESCH toutefois, si l'on a affaire à des nourrissons qui présentent une hépatomégalie prononcée et des perturbations importantes de la fonction hépatique, il faut doubler, voire même tripler la "dose diagnostique" de fructose qui peut atteindre 9 g/m² de surface corporelle, pour provoquer une réaction typique ; pour cet auteur, en effet, il semble que vu la phosphorylation ralentie du fructose par le foie endommagé, davantage de ce sucre "échappe" au foie pour être phosphorylé ailleurs.

Inversement, chez un sujet intolérant au fructose et déjà soumis à un régime alimentaire expurgé de ce sucre, la sensibilité au fructose, exprimée par la chute plus rapide et plus importante de la glucosémie lors d'une épreuve de charge à l'aide de doses inférieures à celles utilisées au moment du diagnostic, semble de ce fait s'accroître sensiblement et dans un délai variable après la suppression du fructose de l'alimentation.

Une fois résolu le problème des doses, il faut préalablement à l'administration de la dose de charge de fructose faire un premier prélèvement de sang afin de déterminer les chiffres des différents dosages au temps 0. Par la suite, les autres prélèvements seront effectués toutes les 10 minutes pour FROESCH, ou 20, 40, 60, 120, 180 minutes après l'administration de la dose de charge.

Sur chaque prélèvement, un double dosage sera pratiqué :

- celui du glucose vrai par la méthode à la glucose-oxydase sur 0,1 ml de sang,
- celui du fructose sur 0,2 ml de sang.

Les urines correspondant à la durée de l'épreuve seront recueillies afin d'y rechercher le fructose par la méthode chromatographique en particulier, et de le doser.

C)- Résultats normaux

Dans les conditions normales, la charge en fructose n'entraîne pas de modifications importantes dans le sang. Il peut apparaître un taux de fructose compris entre 0,10 et 0,15 g %, plus rarement entre 0,15 et 0,20 g % ; mais cette élévation demeure transitoire car le fructose disparaît du sang en une à deux heures.

Par ailleurs, la glycémie peut s'élever de 0,10 à 0,25 g % ou demeurer inchangée (61). Chez les nourrissons toutefois, la resynthèse glucidique à partir du fructose administré ne se refait pas aussi rapidement que chez l'adulte ; si bien que l'ingestion, mais surtout la perfusion de fructose (et/ou de Sorbitol, qui suit la même voie métabolique) provoque l'apparition d'une forte lactacidémie qui peut quelquefois donner lieu à une véritable acidose lactique. Pour cette raison, il convient de se montrer très prudent et en pratique de s'abstenir de l'emploi de perfusions de fructose, en particulier chez le nourrisson, le nouveau-né, et plus encore le prématuré (41).

Dans les urines, on ne trouve normalement pas de fructose.

D)- Résultats pathologiques

I- Sur le plan clinique, ils comportent des manifestations immédiates qui surviennent dans l'heure qui suit l'administration de la dose de charge de fructose, et dans certaines observations des manifestations plus tardives.

1°- Manifestations cliniques immédiates.:

Une demi-heure à une heure après l'ingestion du fructose surviennent : agitation, sensation de faim, apathie, somnolence, pâleur avec sueurs abondantes, quelquefois frissons, extrémités froides et cyanosées, douleurs ou sensation de gêne épigastrique ; les vomissements et les nausées demeurent la règle. Les convulsions et le coma ont été observés après la prise de doses trop fortes. Une accélération du pouls a été notée chez quelques malades. La tension artérielle peut s'élever mais baisser ensuite rapidement, avec risque de collapsus. Très souvent, l'épreuve doit être interrompue et une solution hypertonique de glucose injectée afin de corriger l'hypoglycémie menaçante. Il est intéressant de noter que lorsque l'administration de la solution se fait par voie intra-veineuse (P. KOHLIN et coll.), la sensation pénible de gêne épigastrique apparaît dans les 10 minutes qui suivent l'injection et précède la sensation de faim qui survient, elle, à la 30ème minute, chez les sujets étudiés par cet auteur.

2°- Manifestations cliniques secondaires :

Elles comportent un accroissement sensible de l'hépatomégalie, parfois un ictère passager (20). Dans une observation, cette épreuve fut suivie dans les 12 jours de l'apparition d'une anorexie, de douleurs abdominales et de l'installation d'un ictère avec une augmentation importante de l'hépatomégalie primitive, et une hypertransaminasémie atteignant 920 unités/100 ml pour les SGPT et 480 unités/100 ml pour les SGOT.

II- Sur le plan biologique, l'épreuve de charge au fructose détermine des modifications biochimiques dans le sang et dans les urines.

1°- Dans le sang, l'administration d'une dose unique de fructose engendre une chute du taux du glucose vrai dont la rapidité, la profondeur et la durée varient à la fois suivant les individus (âge,

susceptibilité propre, intervalle de temps séparant la date de la suppression du fructose alimentaire de celle de l'épreuve de charge), et suivant les doses de fructose administrées. Sur ce dernier point, R. CLEMENT (5) note que l'hypoglycémie est plus rapide et obtenue avec des doses plus faibles de fructose chez l'enfant que chez l'adulte.

Quoi qu'il en soit, le taux de la glucosémie s'abaisse assez rapidement. La chute est franche dès la 20ème minute et les chiffres minima atteints le sont habituellement en 30, 60, 120 et parfois même en 180 minutes.

Le retour à un taux normal s'effectue suivant un délai voisin de 180 minutes.

L'épreuve doit souvent être interrompue par une injection de sérum glucosé hypertonique en raison de la gravité de l'hypoglycémie.

Le taux de la fructosémie s'élève en 15 à 30 minutes et les chiffres atteints sont de l'ordre de 0,1 à 1 g/l, parfois plus ; le retour à la normale, c'est-à-dire à un taux quasiment nul, se fait en 1 à 2 heures.

Les tableaux suivants indiquent, pour les nourrissons, les enfants et les adultes, les chiffres de la glucosémie minimum et de la fructosémie maximum et les délais de temps correspondants :

(*)

a) - NOURRISONS

Auteurs	Age des sujets	Dose de Fructose de charge g/kg	Voie d'administration	Glucosémie minima g. a/100	Temps requis pour atteindre la glucosémie minima (minutes)	Fructosémie maxima g a/100	Temps requis pour atteindre la fructosémie maxima (minutes)
WOLF	9 mois	0,30	Per os	0,04	30	0,10	50
DUBOIS	1 mois	1,75	Per os	0,10	60	1,70	70
JEUNE	2 mois	1	Per os	0,03	105	0,22	105
SACREZ	3 mois	0,50	Per os	0,05	90	0,17	30
KAPLAN	8 mois	50 g/m2	Per os	0,09	60		
LEVIN	2 mois	0,50	Per os	0,18	30	0,22	30
ROSSIER	11 m. $\frac{1}{2}$	2	Per os	0,33	80		
LIGNIERES	10 m. $\frac{1}{2}$	0,75	Per os	0,24	120	0,39	20
OBSERVAT. PERSONN.	3 mois	1	Per os	0,20	60	0,34	30

(*) Ces sujets recevaient du fructose plus ou moins régulièrement dans leur alimentation jusqu'à l'épreuve de charge.

b)- ENFANTS

Auteurs	Age des sujets	Dose de Fructose de charge g/kg	Voie d'administration	Glucosémie minima g o/oo	Temps requis pour atteindre la glucosémie minima (minutes)	Fructosémie maxima g o/oo	Temps requis pour atteindre la fructosémie maxima (minutes)
PERZENTUPA	3 ans	0,50	Per os	0,17	65	0,45	50
FROESCH	5 ans $\frac{1}{2}$	0,20	I.V.	0,40	40	0,15	25
CHAPTAL	5 ans $\frac{1}{2}$	0,20	I.V.	0,40	10		
		0,40	I.V.	0,20	20		
FROESCH	6 ans	1	Per os	0,10	30		
		1,5	Per os	0,03	10		
		2	Per os	0,08	90	1,38	90
CHAPTAL	7 ans	1	Per os	0,10	30		
		1,5	Per os	0,03	10		
		0,20	I.V.	0,35	20		
		0,40	I.V.	0,25	20		
CORNBLATH	7 ans	0,25	I.V.	0,64	20	0,29	5
LEVIN	7 ans $\frac{1}{2}$	1,20	Per os	0,08	45	0,64	45
CORNBLATH	9 ans	1,80	Per os	0,17	90	1,09	75

c) ADULTES et ADOLESCENTS

PERHEENTUPA	14 ans	0,17	I.V.	0,57	42	0,19	20
	15 ans	0,25	I.V.	0,64	45	0,45	5
CORNBLATH	18 ans	1,50	Per os	0,80	90	0,34	60
	26 ans	1,20	Per os	0,42	180	0,73	90
SWALES	21 ans	50 g (Dose totale)	Per os	0,42	90		
	34 ans	0,25	I.V.	0,50	60	0,45	15
KÖHLIN & coll.	36 ans	0,25	I.V.	0,55	30	0,55	15
	54 ans	0,25	I.V.	0,63	80	0,50	15

Les autres modifications biochimiques du sang sous charge en fructose comportent :

- une chute du taux du phosphore inorganique dont le chiffre le plus bas précède chronologiquement celui de l'hypoglucosémie et succède à la flèche de l'hyperfructosémie pathologique. La phosphorémie s'abaisse de 0,5 à 2,5 mg/100 ml, en 20 à 60 minutes, et ne revient à un taux normal que 60 à 150 minutes plus tard (KOHLIN).

Cette hypophosphorémie prononcée et prolongée peut se manifester même lorsque la dose de fructose administrée est faible, en particulier lorsque la voie intra-veineuse est utilisée ; dans ce cas, l'hypoglucosémie peut ne pas apparaître franchement et l'hypophosphorémie présente alors un certain intérêt pour le diagnostic (FROESCH, KOHLIN).

- une hyperlactacidémie qui peut apparaître dans les 30 minutes suivant l'administration intra-veineuse de fructose (CORNBATH). Dans les observations de CHAPTAL, la lactacidémie de base subit une augmentation de 150 à 200 mg % en 60 minutes lorsque le fructose est administré oralement à raison de 1 g %. Lorsque la dose de charge passe à 0,5 g % par voie orale, l'élévation du taux de base de la lactacidémie fait atteindre à cette dernière des chiffres de 790 mg % pour une patiente et 1.000 mg % pour l'autre (ce qui correspond à une hausse de 400 à 450 mg %) en 90 minutes.

- une élévation du taux des acides gras non estérifiés dont le taux atteint 2 ou 3 mEq % (CORNBATH, PERHEENTUPA, KOHLIN). Dans les observations de CHAPTAL, l'ascension du taux des acides gras libres débute plus tardivement que la chute de la glucosémie, mais ne semble pas proportionnelle au degré de l'hypoglucosémie. Elle atteint 1.700 à 2.000 μ Eq % en 60 minutes sous l'administration orale de 1 g/kg de fructose, ce qui correspond à une élévation de 900 μ Eq % du taux de base. Sous charge orale de 0,50 g/kg de fructose, une augmentation quantitativement identique est obtenue, mais en 90 minutes.

- une élévation du taux du magnésium (LEVIN) passant, dans l'observation de SWALES, de 1,8 mEq %_o à 2,1 mEq %_o en 90 minutes ;

- une diminution lente et modérée de la kaliémie chutant de 4,2 mEq %_o à 2,6 mEq %_o dans une observation de FROESCH (1963) ;

- une acidose plasmatique (4) ;

- une apparition de corps cétoniques (4) ;

- une élévation des taux de la vitamine B₁₂ totale et libre qui passent de 435 µg/ml à 880 µg/ml (vitamine B₁₂ totale) et de 96 µg/ml à 560 µg/ml (vitamine B₁₂ libre) en 150 minutes, le retour à la normale s'effectuant en 7 jours (SWALES) ;

- une chute du taux d'insulinémie (FROESCH, 1963) qui, dans l'observation de COLLOMBEL, conduit ce taux de 12 µg/ml à 7 µg/ml en 15 minutes ;

- une hyperuricémie d'apparition rapide. Ce fait fut récemment mis en évidence par PEERHEENTUPA au cours de l'hypoglucosémie provoquée par le fructose (4).

- des signes de souffrance hépato-cellulaire que nous avons précédemment évoqués et qui comprennent une hyperbilirubinémie modérée (20,2) une hypertransaminasémie (42) (66) (75) (2), une atteinte du complexe prothrombique, une positivité des réactions de floculation, tous signes qui témoignent de la brutale agressivité du fructose à l'égard de la cellule hépatique.

2°- Dans les urines : L'épreuve de charge au fructose détermine l'apparition d'une fructosurie peu importante généralement et correspondant à 1 à 10 % de la quantité de fructose administrée.

Cette fructosurie peut s'accompagner :

- d'une protéinurie,
- d'une hyperamino-acidurie massive (42) (34),
- de la présence d'autres sucres dans les urines,

qui sont autant de symptômes transitoires témoignant ici également de la brutale et rapide capacité agressive du fructose à l'égard des cellules hépatique et tubulo-rénale. Par ailleurs, CHAPTAL d'une part et KOHLIN de l'autre ont mis en évidence sous charge en fructose une augmentation de l'élimination des catécholamines mineures. Dans l'observation de CHAPTAL, ces dernières passent de 114 à 1294 $\mu\text{g} \%$ en 60 minutes pour l'adrénaline et de 9,4 à 177 $\mu\text{g} \%$ pour la noradrénaline dans le même temps. Dans l'observation N° 1 de KOHLIN, l'excrétion urinaire de l'adrénaline, qui est de 0,4 μg par heure avant le test de charge, atteint au cours de l'épreuve 1,7 μg par heure.

L'ensemble des conséquences biochimiques engendrées par l'épreuve de charge au fructose ayant été analysé, nous retiendrons comme essentielles dans le cadre de l'affirmation du diagnostic d'intolérance congénitale au fructose :

- l'hypoglucosémie,
- l'hyperfructosémie excessive,
- l'hypophosphorémie,
- la fructosurie.

Le dosage des aldolases dans le sérum et dans le tissu hépatique fournira le complément indispensable au diagnostic.

II- DOSAGES ENZYMATIQUES

La preuve directe du déficit enzymatique au niveau du foie a été apportée par H.G. HERS, G. et F. SCHAPIRA, R. FROESCH sur des fragments hépatiques obtenus par biopsie.

L'activité aldolasique exprimée en micromoles d'ester scindé par minute et par gramme de foie apparaît franchement et considérablement diminuée sur le fructose-1-phosphate puisqu'elle n'est que de l'ordre de 2 à 6 % de la normale ; sur le fructose-1-6-diphosphate, l'activité aldolasique est beaucoup

moins diminuée et atteint 20 à 87 % de l'activité normale.

Le quotient entre ces deux activités aldolasi-ques qui est normalement égal à 1 s'élève au-dessus de 6 en faveur de la 1,6 diphosphofructaldolase chez les sujets présentant une intolérance congénitale au fructose.

Dans l'interprétation des résultats fournis par le dosage des activités aldolasiques, il faut tenir compte du moment où a été effectué le prélèvement du fragment hépatique par rapport à celui de l'épreuve de charge. En effet, selon certains auteurs et FROESCH en particulier, l'accumulation de fructose-1-phosphate dans le foie, engendrée par une épreuve de charge au fructose effectuée peu de temps avant la biopsie hépatique, inhiberait l'activité de la 1,6 diphosphofructaldolase, comme semblent le montrer les observations de CHAPTAL et de COLLOMBEL.

En dehors du dosage de l'activité aldolasi-que sur des fragments de foie prélevés par biopsie, on peut également mesurer cette activité :

- dans le sérum des malades où l'effondrement des taux demeure toujours significatif pour la 1-phosphofructaldolase tandis que, pour la 1,6 diphosphofructaldolase, il peut être inexistant (LIGNIERES) ;

- dans les hématies (SWALES, COLLOMBEL), où les activités fructaldolasiques ne semblent pas perturbées au cours de la maladie.

Les tableaux suivants donnent, à titre indicatif, les résultats des dosages des activités aldolasiques sur le fructose-1-phosphate et sur le fructose 1,6 diphosphate dans le foie et dans le sérum, chez quelques malades, ainsi que le rapport de ces activités.

Auteurs	Age des sujets	F O I E		
		1-Phospho-fructaldolase	1,6-diphospho-fructaldolase	F-1-6-P F-1-P
KAPLAN	8 mois	0,3 U* (Nle : 6 à 15)	2 U* (Nle : 6 à 15)	6,6 (N = 1)
ROYER	6 mois	0,17 U*	1,15 U*	6,7
LELONG	5 mois	0,3 U*	1,85 U*	6,2
ROSSIER	11 m. $\frac{1}{2}$	$\approx$ 0 U*	< 1 U*	
CHAPTAL	5 a. $\frac{1}{2}$	0 U*	< 1 U*	
CHAPTAL	7 ans	< 1 U*	< 1 U*	
LIGNIERES	10 m. $\frac{1}{2}$	0,23 U** (Nle : 4 à 10)	1,38 U** (Nle : 4 à 10)	6
Obs. pers.	3 mois	0,41 U** (Nle : 8 à 14)	1,17 U** (Nle : 8 à 14)	2,85
COLLOMBEL	12 mois	0,16 U*** (Témoin : 1)	2,9 U*** (Témoin : 5,7)	18 (T:5,7)

Auteurs	Age des sujets	S E R U M	
		1-Phospho-Fructaldolase	1,6-Diphospho-Fructaldolase
KAPLAN	8 mois	0	9 Unités Sibley (Normale = 18)
ROYER	6 mois		
LELONG	5 mois		
ROSSIER	11 m. $\frac{1}{2}$		
CHAPTAL	5 a. $\frac{1}{2}$		
CHAPTAL	7 ans		
LIGNIERES	10 m. $\frac{1}{2}$	0,5 U** (N = 3,3)	13 U** (N = 13)
Obs. Pers.	3 mois	0,8 U** (N = 3,3)	7,04 U** (N = 13)
COLLOMBEL	12 mois		

U* : Activité aldolasique exprimée en micromoles de subst
utilisé par minute et par gramme de foie frais.

U** : Unités Internationales.

U*** : Unités de mesure par la technique spectrophotométr
que de Bruns pour la 1-6-diphosphofructaldolase et c
Wolf pour la 1-phosphofructaldolase.

A côté des anomalies de l'activité de la 1-phospho-fructaldolase et de la 1-6 diphospho-fructaldolase, d'autres perturbations concernant les enzymes de la glycogénolyse ont été mises en évidence par les auteurs chez les sujets soumis à l'apport de fructose. Il s'agit d'une inhibition de la phosphorylase (7) et de l'amylo-1-6-glucosidase (66) (7). L'activité de la glucose-6-phosphatase est soit normale (7) (4), soit augmentée (34) (64) (66).

o o

Ayant étudié les méthodes nécessaires à la démonstration du diagnostic d'intolérance congénitale au fructose, et leurs résultats, nous devons toutefois préciser qu'en pratique la ponction-biopsie du foie et l'épreuve de surcharge au fructose ne sont pas toujours réalisables en raison :

- de la gravité clinique de l'état du malade,
- de son trop jeune âge (nouveau-nés en particulier),
- du caractère traumatisant, surtout sur de tels terrains, de la ponction-biopsie,
- de la capacité violemment agressive du fructose chez ces sujets,
- de la nécessité de disposer du matériel et des techniques perfectionnées d'analyse et de dosages enzymatiques.

Dans ce cas, c'est par un régime exempt de fructose, entraînant une amélioration spectaculaire et rapide de l'état clinique du malade (2 et observation personnelle) que le diagnostic soupçonné pourra être confirmé. Ce test du régime sans fructose n'exclut pas la possibilité ultérieure, lorsque toutes les conditions requises seront remplies, de pratiquer les autres épreuves de démonstration du diagnostic précédemment évoquées.

= VIII =

DIAGNOSTIC DIFFERENTIAL

Dernière venue dans le chapitre des anomalies métaboliques des sucres, l'intolérance héréditaire au fructose doit être au premier rang des diagnostics envisagés devant un malade et plus spécialement devant un nourrisson qui présente : des troubles dyspeptiques avec stagnation pondéro-staturale et hépatomégalie, des manifestations fonctionnelles intermittentes d'hypoglycémie, des anomalies urinaires et singulièrement une méliturie.

Face à cette symptomatologie dont les éléments parfois isolés au début de la maladie s'associent très rapidement lorsque la cause n'en a pas été éliminée, de multiples diagnostics peuvent, nous le verrons, être évoqués.

Cependant, c'est encore avec la galactosémie, ainsi qu'en témoignent de nombreuses observations dont la nôtre, que le problème du diagnostic se pose avec le plus d'acuité.

o o

En reprenant les symptômes de l'intolérance congénitale au fructose par catégories, de nombreux diagnostics peuvent être évoqués :

1°- Devant un tableau de troubles dyspeptiques avec stagnation pondéro-staturale, on pense :

- A des causes infectieuses générales et particulièrement à celles de la sphère O.R.L.

- A un syndrome malformatif digestif que des explorations radiologiques permettront d'éliminer.

- A une maladie fibro-kystique des parenchymes glandulaires, surtout dans sa forme athrepsique, mais il n'y a ni signe pulmonaire, ni stéatorrhée, et le test à la sueur de di Sant' Agnese fait rejeter ce diagnostic.

- Aux intolérances au lait de nature constitutionnelle ou allergique avec survenue des accidents, au moment du sevrage, et parfois existence de vrais tableaux de choc après la prise d'un biberon de lait, ressemblant en cela à certains accidents d'intolérance congénitale au fructose.

On les élimine, devant la reprise de ces accidents, lorsque l'on donne au nourrisson un simple biberon d'eau sucrée, ou devant leur disparition lorsqu'on lui fait absorber un biberon de lait non saccharosé.

- A la galactosémie congénitale surtout.

Celle-ci se manifeste peu après la naissance, par des troubles dyspeptiques, une hépatomégalie, un retard pondéro-statural, et, si on la laisse évoluer, par une cataracte et une arriération mentale. L'examen des urines montre une protéinurie, une hyperamino-acidurie et la présence d'un sucre réducteur ne réagissant pas à la glucose-oxydase mais qui se révèle être, à la chromatographie des urines, du galactose. Le diagnostic est prouvé par l'absence d'activité de la P-Galacto-Transférase.

Nous avons établi la comparaison entre galactosémie congénitale et fructosémie congénitale dans le tableau suivant :

TABLEAU D'ETUDE COMPARATIVE
DE LA GALACTOSEMIE ET DE LA FRUCTOSEMIE CONGENITALES

	Intolérance congénitale au galactose	Intolérance congénitale au fructose
Maladies métabo- liques dont l'exis- tence est liée à celle d'un trouble enzymatique portant sur :	La galactose-1- phosphate- uridyl-transfé- rase	La 1-phospho- fructaldolase
Mode de trans- mission	Vraisemblablement autosomique récessif	Vraisemblable- ment autosomi- que récessif
Age des malades au moment où se révèle la maladie	Enfance	- Enfance - Adolescence - Age adulte
Distribution de la fréquence en fonction du sexe	Atteinte des 2 sexes avec pré- dominance pour le masculin	Répartition égale dans les 2 sexes

DONNEES CLINIQUES

Début de la maladie	Très précoce, dès les premiers jours de la vie, coïn- citant avec la 1ère alimentation lactée	Précoce ; fré- quent au mo- ment du sevrage mais parfois + tôt. Dans tous les cas, il est fonction de l'ap- port de sucre dans le régime alimentaire
------------------------	--	---

	Intol. Galactose	Intol. Fructose
<u>Signes fonction.</u>		
- Anorexie	Fréquente, marquée	moins fréquente, souvent sélective en faveur des aliments sucrés
- Vomissements	Présents	Très fréquents, aux caractères spéciaux
- Diarrhée	Présente	Absente
- Accès hypoglycémiques	Rares et peu intenses	Fréquents, graves, confinant souvent au coma
<u>Signes physiques</u>		
- Ictère	Fréquent	Peu fréquent
- Hépatomégalie	Fréquente	Fréquente
- Splénomégalie, circulation col. oedèmes	Fréquents	Rares
- Retard pondéro-statural	Fréquent	Fréquent
- Retard mental	Fréquent	Absent
- Cataracte	Assez fréquente	Absente

DONNEES BIOLOGIQUES

<u>Dans les urines :</u>		
- Méliturie avec présence essentielle de :	Galactose	Fructose
- Protéinurie	Constante	Fréquente
- Hyperamino-acidurie	Généralisées avec prédominance dans les 2 affections d'acides aminés neutres à courte chaîne	
- Acidose hyperchlorémique	Rare	Rare

	Intol. Galactose	Intol. Fructose
<u>Dans le sang :</u>		
- Hypoglucosémie	Présente	Présente
- Amino-acidémie	Normale	Normale
- Signes de souffrance hépatocellulaire	Fréquents	Fréquents
- Rétention biliaire	Fréquente	Rare
- Elimination de la BSP	Retardée	Retardée
- Réactions de floculation	Normales	Fréquemment positives

DONNEES ANATOMO-PATHOLOGIQUES

<u>Lésions histologiques du foie</u>		
- Stéatose	Fréquente	Fréquente
- Fibrose	Fréquente	Fréquente
- Disposition pseudo-acineuse des hépatocytes	Moins fréquente	Moins fréquente
- Réversibilité de la cirrhose sous l'influence du régime adéquat	Souvent partielle	Presque toujours totale
<u>Lésions histologiques du rein :</u>	Dilatation anormale des tubules rénaux avec signes d'atteinte des cellules épithéliales tubulaires	
<u>Lésions histologiques du cristallin</u>	Présentes	Absentes

	Intol. Galactose	Intol. Fructose
GRAVITE , , EVOLUTIVE		
Evolution mortelle	Assez fréquente	Rare
Evolution sans séquelles graves	Possible si dg. et Tt ont été précoces	Quasiment constante
Séquelles	- Cataracte - Retard mental - Cirrhose	Rares : hépatomégalie modérée

DIAGNOSTIC POSITIF

Principales anomalies biochimiques engendrées par l'épreuve de charge au galactose ou au fructose :	-Hypoglucosémie -Hypergalactosémie -Hypophosphorémie -Galactosurie	-Hypoglucosémie -Hyperfructosémie excessive -Hypophosphorémie -Fructosurie
Anomalies enzymatiques :	Effondrement de l'activité de la galactose-1-phosphate-uridyl-transférase dans le foie et les G.R. des malades	Effondrement de l'activité aldolasique sur le fructose-1-phosphate; activité seulement diminuée sur le fructose-1-6-diphosphate : dans le foie et le sérum des malades

Intol. Galactose : Intol. Fructose

ELEMENTS DE PATHOGENIE

Métabolites dont l'accumulation serait responsable des troubles	-Galactose-1-phosphate -Galactilol (HERS)	-Fructose-1-phosphate
Inhibitions enzymatiques consécutives à cette accumulation	- Phosphoglucomutase - Glucose-6-phosphatase - Glucose-6-phosphate-déshydrogénase	- Phosphorylase - Amylo-1-6 glucosidase - Glucose-phosphate-isomérase

THERAPEUTIQUE

Dépistage précoce de la maladie chez les enfants naissant après un 1er malade	Dosage de la P-galacto-transférase dans les hématies du sang du cordon ombilical à la naissance	Dosage de la 1-phospho-fructaldolase sur un prélèvement de sang précoce dès la naissance
Régime alimentaire	Sans galactose, avec en particulier exclusion du lait et de tous les produits lactés	Sans fructose, avec en particulier exclusion du sucre et des jus de fruits
Résultats :	- Bons à condition que le Tt ait été entrepris précocement, surtout en ce qui concerne atteinte hépatique et oculaire - Discutés en ce qui concerne le retard mental	- Excellents.

2°- La découverte d'une hépatomégalie fait discuter :

a)- Une hépatite infectieuse ou virale, cirrhogène ou non.

Ce diagnostic, quelquefois évoqué devant une hépatomégalie de consistance ferme, parfois dure, accompagnée de signes biologiques de souffrance hépato-cellulaire (BLACK N° 1, ODIEVRE N° 1, 2, 4, 6, 9), est écarté :

- par une analyse précise des circonstances d'apparition des troubles dyspeptiques, et en particulier des vomissements, en fonction de la composition du régime alimentaire ;

- par la découverte à la ponction-biopsie du foie d'un aspect histologique inhabituel pour une hépatite, encore que dans une observation d'intolérance congénitale au fructose (Obs. N° 1 de BLACK et coll., 1967) existaient des signes histologiques en faveur d'une hépatite ;

- par la présence d'une atteinte tubulaire rénale faite d'une protéinurie et d'une hyperamino-acidurie généralisée, parfois d'une acidose, coexistant avec une méliturie complexe et composée en plus ou moins grande partie de fructose.

- enfin, par le résultat du régime sans fructose que l'on peut facilement instituer en cas de doute et que l'on fera suivre par une épreuve de charge au fructose de confirmation.

b)- Une glycogénose hépatique grave :

Dans celle-ci, l'hépatomégalie est très importante et le début se manifeste dans la période néonatale. Il existe souvent une dyspnée due à l'acidose. Les urines sont normales (mais dans quelques observations furent décrits des signes de tubulopathie - Réf. 10, 28, 31 de ODIEVRE). Les examens de dépistage mettent en évidence l'hypoglycémie, l'hyperlactacidémie et la cétonurie.

Ce diagnostic évoqué dans plusieurs observations (2, N° 4, LIGNIERES, 55 N° 3) et en particulier devant un enfant soumis à un traitement aux corticoïdes (55, N° 3) et présentant une obésité facio-tronculaire sera rejeté :

- par l'examen histologique d'un fragment hépatique prélevé par ponction-biopsie et qui ne montre pas de surcharge glycogénique ;

- par une épreuve de charge au fructose qui devrait faire partie de l'exploration systématique des malades suspects de glycogénose ;

- par le dosage enzymatique de la 1-phospho-fructaldolase hépatique, à titre de confirmation.

3°- Les manifestations hypoglycémiques post-prandiales font soulever entre autres les hypothèses suivantes :

- une hypoglycémie post-stimulative de CONN, où la glycémie est normale entre les crises ainsi que l'épreuve à l'insuline ; dans ce cas cependant, on observe des anomalies dans l'épreuve de tolérance au glucose ;

- une hypoglycémie de type Cochrane et Payne, de caractère familial, atteignant le nouveau-né et le jeune enfant ; entre les crises, la glycémie et les épreuves de glyco-régulation sont normales, mais les troubles sont aggravés par les repas riches en protéines et, en tout état de cause, l'épreuve à la L-leucine fait le diagnostic.

4°- Devant la constatation d'une méli-turie non encore identifiée seront évoqués :

- une glucosurie,
- un diabète rénal,
- une tubulopathie complexe entrant dans le cadre :
 - . d'une cystinose,

- . d'un syndrome de Toni-Debré-Fanconi,
- . d'une tyrosinose.

Dans notre observation personnelle, nous avons pensé à la possibilité d'une tyrosinose. Cette affection se caractérise en effet par l'apparition des symptômes dès les premières semaines de la vie. Le tableau clinique est celui d'une cirrhose progressive à laquelle s'ajoute, après quelques mois d'évolution, une insuffisance rénale de type tubulaire avec rachitisme hypophosphatémique, glycosurie, hyperaminoacidurie et acidose. Le diagnostic de cette affection repose sur :

- la chromatographie des acides aminés urinaires qui montre une tache importante de tyrosine ;
- le taux sanguin anormalement élevé de tyrosine ;
- la mise en évidence sur biopsie hépatique d'un déficit de l'activité enzymatique de l'acide p-hydroxyphényl-pyruvique-oxydase. La transmission de la tyrosinose est autosomique récessive.

5°- En présence d'une fructosurie enfin, on éliminera :

a)- Une fructosurie essentielle :

Cette affection est causée par une anomalie enzymatique héréditaire : le déficit en fructokinase hépatique.

La fructokinase hépatique assure, dans les conditions normales, la conversion, par phosphorylation, du fructose en fructose-1-phosphate. Lorsque cette activité enzymatique fait défaut, l'absorption d'une quantité donnée de fructose ou de saccharose dans le cadre d'une épreuve de charge détermine :

- une baisse réactionnelle mais discrète et sans traduction clinique de la glycémie ;
- l'élévation du taux sanguin du fructose (au-dessus de 25 mg pour 100 ml), sans chute du taux de

phosphore inorganique ;

- l'absence d'élévation de la lactacidémie et de la pyruvicémie comme c'est le cas chez les sujets normaux ;

- l'apparition d'une fructosurie proportionnelle à la quantité de fructose ingérée et mise en évidence par chromatographie sur papier, des urines.

Les sujets atteints de fructosurie essentielle sont cliniquement normaux et le fait que 80 à 90 % du fructose ingéré est tout de même assimilé prouve que le métabolisme du fructose peut se faire par des voies différentes, et entre autres celle de l'hexokinase (tissu adipeux). Le métabolisme du glucose et du galactose est normal dans cette affection. La fructosurie essentielle se transmet enfin selon le mode autosomique récessif.

b)- La fructosurie alimentaire :

Après des repas riches en fructose, des traces de fructose sont éliminées par les urines des sujets normaux chez qui la fructosémie peut atteindre des taux de 25 mg pour 100 ml de sang. Dans les urines, le fructose est présent à raison de 1 à 2 % de la quantité ingérée.

c)- La fructosurie physiologique du nouveau-né et du prématuré.

d)- La fructosurie acquise par insuffisance hépatique :

Les sujets atteints d'insuffisance hépatique présentent, après absorption de fructose, une élévation de la fructosémie à 40 mg pour 100 ml, s'accompagnant d'une augmentation proportionnelle de la fructosurie. Les différences quantitatives entre les sujets normaux et ceux qui sont atteints de troubles de la fonction hépatique sont peu importantes ; l'utilisation du fructose en tant que test de la fonction hépatique fut un échec et ce test a été abandonné.

= IX =

PHYSIO - PATHOLOGIE

L'intolérance congénitale au fructose est caractérisée par une insuffisance d'activité aldolasique sur le fructose-1-phosphate principalement, et sur le fructose-1-6-diphosphate, en particulier au niveau du foie.

Ce déficit enzymatique, dont la preuve directe fut apportée par HERS et JOASSIN (7) sur un fragment hépatique prélevé par ponction-biopsie, paraît lié à l'absence ou à la diminution de la seule 1-phospho-fructaldolase hépatique (si l'on admet que le même enzyme agit à la fois sur le fructose-1-phosphate et sur le fructose-1-6-diphosphate) et à celle de la 1-6-diphospho-fructaldolase (si l'on admet à la suite de LEUTHARDT l'existence de 2 aldolases spécifiques).

Cependant il n'est pas exclu que le taux d'aldolase hépatique soit en fait normal, mais que l'enzyme soit qualitativement modifié par persistance d'une aldolase hépatique de type foetal, ou par altération génétique portant sur cette aldolase hépatique (70).

Quoi qu'il en soit, le trouble enzymatique entraîne un blocage du métabolisme du fructose au stade de fructose-1-phosphate, ce dernier s'accumulant dans le foie et divers autres tissus et déterminant des réactions physio-pathologiques en chaîne dont les conséquences sont graves.

En premier lieu, l'absence de métabolisme du fructose "prive" l'organisme des malades d'une énergie "rapide" et facilement mobilisable (comparativement à celle fournie par le glucose). En fait, ce déficit énergétique ne constitue pas un obstacle à un développement normal des malades soumis au régime

sans fructose. Au contraire, l'apport de ce sucre responsable des symptômes présentés et en particulier des troubles de la glyco-régulation oblige l'organisme à faire appel à toutes ses possibilités énergétiques pour lutter contre cette défaillance de la régulation de la glycémie, notamment par une sécrétion accrue d'adrénaline et par une activation enzymatique de la glucose-6-phosphatase, pour augmenter la transformation du glucose-6-phosphate en glucose.

o o

PHYSIO-PATHOLOGIE DES TROUBLES DE LA GLYCO-REGULATION

1°- L'administration d'une dose de charge de fructose déclenche une élévation anormale du taux sanguin de fructose libre chez les malades.

Cette hyperfructosémie a donné lieu aux explications suivantes :

La présence de fructose-1-phosphate à concentration élevée pourrait inhiber l'action de la fructokinase hépatique, laquelle ne serait plus en mesure de phosphoryler le fructose libre restant. Ce fait a été démontré par FROESCH et collaborateurs sur des homogénats de foie de rat.

La variabilité des taux de la fructosémie constatés suggère :

- que l'inhibition de la fructokinase n'est pas totale lorsque la dose de fructose ingérée est modérée, le fructose libre étant ainsi normalement phosphorylé, jusqu'à ce que le fructose-1-phosphate se soit formé en quantité suffisante pour inhiber la fructokinase ;

- mais que lorsque la dose de fructose est forte, l'inhibition de la fructokinase se produit avant que soit phosphorylée la majeure partie du fructose. Celle-ci demeurerait à l'état libre dans le sang avant d'être éliminée en grande quantité dans les

urines, ce qui expliquerait la fructosurie.

2°- L'hypoglucosémie consécutive à l'ingestion de fructose a donné lieu à de nombreuses interprétations :

a)- L'hypothèse d'une hypersécrétion d'insuline induite par l'hyperfructosémie fut soulevée par DORMANDY (11), mais les dosages de l'activité insulinoïque au cours des épreuves de charge en fructose chez les malades révèlent des taux normaux ou bas (24) (7) (4).

b)- Le ralentissement ou l'inhibition de l'absorption intestinale du glucose après charge en fructose a été démontré, mais ce fait n'explique pas la rapidité et l'importance de l'hypoglucosémie durant cette épreuve.

c)- Les études de DUBOIS (12) faites "in vivo" en utilisant du glucose marqué ont permis de montrer que l'action hypoglucosémiante du fructose résultait d'un ralentissement du débit hépatique du glucose.

Ce fait conduisait à postuler que l'accumulation de fructose-1-phosphate inhiberait par un blocage enzymatique secondaire, soit la néoglucogénèse, soit la glycogénolyse.

= Une éventuelle inhibition de la néoglucogénèse induite par l'accumulation de fructose-1-phosphate a été recherchée indirectement par l'intermédiaire d'épreuves de charge en dihydroxy-acétone (9) (26) (64) ; les résultats en sont inconstants : la diminution de l'activité hyperglucosémiante de la DHA sous l'influence du fructose notée par GENTIL et par DESBUQUOIS (9) n'est pas retrouvée par ROSSIER (64). En outre, les voies métaboliques multiples que peut suivre la D.H.A. doivent faire considérer les résultats de l'épreuve avec réserve.

L'étude de la néoglucogénèse "in vitro" sur le foie de malades, en utilisant l'acétate marqué au

¹⁴C, montre que celle-ci ne semble pas influencée par le fructose (64). Cependant, d'autres auteurs ont récemment démontré une action inhibitrice du fructose-1-phosphate sur la néoglucogenèse au niveau de la glucose-phosphate-isomérase (78).

= C'est en fait l'inhibition de la glycolyse par le fructose-1-phosphate qui semble l'explication la plus probable de l'hypoglycosémie.

Suggérée par le résultat de certaines épreuves indirectes chez les malades et en particulier par la diminution de l'activité hyperglycémiant du glucagon en présence de fructose (8) (9) (24) (26) (34) (37) (64) (66), l'inhibition de la glycogénolyse hépatique s'exerce au niveau de la phosphorylation du glycogène. En effet, les auteurs ont montré :

- que le métabolisme du galactose dans le tissu hépatique de ces malades était normal en présence ou non de fructose (47) et qu'également le galactose conservait son pouvoir hyperglucosémiant, même en présence de fructose chez les malades explorés (66) (64) (34) (4). Le blocage enzymatique ne peut donc pas se situer au niveau de la phospho-glucomutase ni de la glucose-6-phosphatase, le taux de cette dernière ayant d'ailleurs été trouvé élevé dans le foie de certains malades (30) (34) (64) (7).

- que l'incrimination d'un manque de radicaux phosphate proposée par FROESCH (24), pour expliquer l'absence de phosphorylation du glycogène, n'était pas fondée puisque l'apport par voie veineuse ou orale de phosphate de sodium et d'ATP lors d'une épreuve de charge au fructose ne corrigeait ni l'hypoglycosémie (64)(66)(7)(9), ni l'absence de réponse hyperglucosémiant au glucagon (mêmes auteurs). En outre, chez ces malades, on l'a vu, le métabolisme du galactose, qui comporte une phosphorylation à son début, reste normal.

= De récents travaux (7) ont permis de confirmer sur un cas d'intolérance congénitale au fructose, à l'aide de dosages enzymatiques directs,

ce que laissaient supposer les résultats des épreuves indirectes, à savoir :

- que l'inhibition dans la glycogénolyse porte sur la phosphorylase et sur l'amylo-1-6-glucosidase retrouvées toutes deux à des taux effondrés alors que la glucose-6-phosphatase était normalement présente ;

- que le fructose-1-phosphate inhibe de façon compétitive l'activité enzymatique de la phosphorylase (étude "in vitro" faite avec de la phosphorylase cristallisée).

o o

COMMENT CES DONNEES BIOCHIMIQUES INTERVIENNENT-ELLES DANS LA GENESE DES TROUBLES CLINIQUES ET ANATOMO- PATHOLOGIQUES ?

1°- L'hypoglycosémie permet de comprendre certaines manifestations cliniques telles que la faim impérieuse, la fatigabilité, la somnolence, la pâleur, les sueurs, les vomissements, les accès lipothyriques, les convulsions.

2°- Les lésions rénales et hépatiques, par contre, font intervenir pour les auteurs le rôle "toxique" de l'accumulation du fructose-1-phosphate qui jouerait comme un inhibiteur des mécanismes oxydants normaux de la cellule :

- Au niveau de l'hépatocyte, l'accumulation du fructose-1-phosphate entraîne une altération globale de la cellule créant, comme dans la galactosémie, une atteinte fonctionnelle et une sclérose hépatique.

- Au niveau de la cellule tubulaire rénale, l'altération fonctionnelle se traduit par une protéinurie et une hyperamino-acidurie que l'on retrouve là aussi dans la galactosémie, à cette différence que dans cette dernière des troubles de l'acidification urinaire ont été notés alors qu'ils n'existent pas

dans l'I.H.F..

3°- L'absence de cataracte et de retard psycho-moteur dans l'I.H.F., si l'on admet que le rôle "toxique" de l'accumulation de fructose-1-phosphate est voisin de celui du galactose-1-phosphate dans la galactosémie, est expliquée par le fait qu'il n'existe pas de 1-phospho-fructo-aldolase dans les cellules du cristallin et dans les cellules cérébrales, donc que le fructose n'est pas métabolisé à ce niveau. Et en fait, SELZER et coll. en 1957 ont démontré, par des mesures de différences artérioveineuses, que le fructose n'était pas utilisé dans des conditions tant hypo que normoglycémiques, par les cellules cérébrales. On est donc conduit, dans le cas de léger retard mental observé chez le malade de PRADER, cas vraiment exceptionnel, à incriminer la fréquence et l'intensité des malaises hypoglycémiques (dont on sait la variabilité du retentissement d'un sujet à l'autre) plutôt que le rôle "toxique" de l'accumulation de fructose-1-phosphate dans la genèse de ce retard.

= X =

T R A I T E M E N T

Dans l'intolérance congénitale au fructose, le traitement consiste essentiellement, lorsque la maladie est déclarée, en un régime sans fructose.

Chez les familles où un cas de la maladie a été antérieurement décelé, il faut essayer à chaque nouvelle naissance de mettre en évidence l'existence du trouble enzymatique. A cet égard, le dosage sérique de la 1-phospho-fructaldolase pourrait constituer un test déterminant.

Quoi qu'il en soit, à partir du moment où le diagnostic a été posé, il faut instituer d'emblée le régime thérapeutique sans fructose.

L'alimentation de ces malades sera divisée en aliments interdits et aliments autorisés.

1)- Aliments interdits :

- Sucre de betterave, de canne et d'érable.
- Produits alimentaires contenant du sucre : bonbons, chocolats, confitures, pains et biscuits sucrés, pâtisserie, pain d'épice, jus de fruits sucrés, condiments sucrés, lait et yaourts sucrés, farines industrielles sucrées, excipients médicamenteux sucrés, sirops médicamenteux et autres.
- Miel.
- Tous les fruits, y compris des fruits secs et les oléagineux.

- Certains légumes : carottes, endives, salsifis, betteraves, navets, artichauts, asperges, tomates, topinambours, crosnes, chicorée.

On éliminera également les légumineuses.

2)- Aliments permis :

a)- Aliments sans glucides ou presque :

- Produits d'origine animale : viande, poissons, oeufs.
- Lait, yaourts non sucrés, fromages non modifiés.
- Huile d'olive et d'arachide.
- Graissés animales et végétales.

b)- Aliments apportant des glucides sous forme de glucose, dextrine-maltose, lactose :

- Pommes de terre.
 - Farines non modifiées de blé, seigle, maïs, orge, riz, avoine.
-

= XI =

C O N C L U S I O N

En partant d'une observation personnelle particulièrement riche en éléments d'appel à la réflexion, nous avons été conduit à faire le point de la connaissance que l'on a de l'intolérance héréditaire au fructose, à travers les multiples cas présentés dans la littérature française et étrangère.

Dans sa forme typique, le diagnostic ne peut plus être méconnu par les pédiatres qui connaissent la séméiologie de l'intolérance congénitale au fructose ; et en effet, aucune autre maladie n'associe une symptomatologie faite de la triade symptomatique : vomissements répétés avec hypotrophie, hépatomégalie du nourrisson, malaises hypoglycémiques avec, au point de vue biologique, des signes urinaires aussi évocateurs que l'association d'une protéinurie, d'une hyperamino-acidurie globale et d'une méliturie dans laquelle la chromatographie révélera une tache nette de fructose.

Mais en fait la rareté de la maladie, la manière souvent atypique de se présenter du nourrisson et du jeune enfant retardent, dans nombre d'observations comme dans notre cas, l'évocation du diagnostic. Nous ne saurions trop insister à cet égard, au point de vue clinique, sur :

- l'importance d'éliminer une fructosémie congénitale chez tout nourrisson hypotrophique et vomisseur présentant une hépatomégalie ;

- la nécessité d'évoquer cette affection devant tout ictère du nourrisson avec méliturie ou protéinurie.

Ailleurs, des vomissements apparemment banaux, pseudo-acétonémiques de l'enfant, des malaises hypo-

glycémiques avec transpiration, ou la découverte, chez un hypotrophique, de signes quelconques de tubulopathie, sont autant de raisons de mettre en œuvre les épreuves fonctionnelles capables de faire la preuve de la fructosémie congénitale.

A cet égard, l'épreuve indirecte la plus classique est l'épreuve de charge en fructose, épreuve dont il faut toutefois bien connaître le danger, l'accumulation de Fructose-1-Phosphate déclenchant avec brutalité une intoxication associant un blocage de la glycogénolyse avec crise d'hypoglycémie aiguë et une atteinte hépato-cellulaire dont la meilleure preuve existe déjà avant toute épreuve chez un grand nombre de ces malades sous forme non seulement d'une élévation des transaminases et d'une baisse du complexe prothrombique et de l'altération de l'épreuve à la BSP et même une chute de la proaccélérine et du fibrinogène qui affirment la forte hépatotoxicité du Fructose-1-Phosphate.

Comme nous avons pu l'observer, on se gardera de rejeter le diagnostic lorsque l'ingestion d'un biberon de lait sucré n'a pas entraîné d'hypoglycémie post-prandiale.

Seule est significative l'épreuve au fructose pur administré par voie veineuse en cas de vomissements et à faible dose de 0,5 à 1 g/kg maximum ; cette injection étant effectuée sous couvert d'une perfusion de sérum de soluté physiologique dans lequel on pourra immédiatement rajouter, en cas de malaise hypoglycémique, du soluté glucosé hypertonique à forte dose. La baisse de la glycémie sous charge en fructose, significative en soi si elle est nette, sera mesurée selon les techniques à la glucose-oxydase.

Un test indirect qui pourrait éviter d'effectuer sans précaution suffisante cette épreuve de charge consiste à tenter de mettre en évidence la tare enzymatique congénitale dans le sérum du malade ; toutefois, les normes de la 1-Phospho-Fructaldolase

sérique sont normalement assez basses ; même chez le nourrisson et même entre des mains expérimentées, ce dosage ne prend tout son intérêt que si on l'associe à celui de la Fructose-1-6 diphospho-fructaldolase normale ou augmentée. L'élévation du rapport

Fructose-1-6 diphosphofructaldolase est un bon
Fructose-1-Phosphatase

élément d'appel au diagnostic.

En ce qui concerne la tare enzymatique, des progrès récents ont été faits : non seulement les ponctions-biopsies du foie permettent d'en faire la preuve, mais des études biochimiques plus poussées suggèrent une anomalie structurale enzymatique congénitale plutôt qu'un simple défaut. Il n'est d'ailleurs pas dit qu'il n'y a pas hétérogénéité de la tare, encore que la variabilité d'expression clinique de la maladie et sa révélation tardive jusque chez l'adulte a toujours été le fait de malades ayant remarqué l'effet du sucre alimentaire sur le déclenchement de malaises ou de douleurs abdominales, ce qui les avait conduits à supprimer spontanément le sucre de leur alimentation.

Vis-à-vis de la galactosémie congénitale, dans laquelle l'accumulation de galactose-1-phosphate entraîne également une hépatomégalie et souvent un ictère, mais souvent d'autre part une cataracte, un retard psycho-moteur et une évolution cirrhogène, nous voudrions insister sur l'effet beaucoup plus immédiat de l'accumulation de Fructose-1-Phosphate qui explique probablement pourquoi cette intoxication est souvent décelée avant une phase cirrhogène définitive et comporte de ce fait un pronostic excellent une fois le régime sans fructose institué. Les différences séméiologiques entre les deux affections tiennent également aux localisations tissulaires et aux effets différents du galactose-1-phosphate et du fructose-1-phosphate.

Sur le plan thérapeutique, notre malade paraît actuellement totalement guéri sous régime pratiquement dépourvu de fructose, et l'importance de la prescription thérapeutique est telle, lorsqu'on la réfère à la mortalité élevée par hypoglycémie ou insuffisance hépatique aiguë de cas méconnus qu'on ne saurait trop insister, compte tenu de la récessivité autosomique de la tare, d'effectuer une recherche systématique de cette dernière chez tous les frères ou soeurs des malades dépistés, quitte à prescrire un régime sans fructose (lait destrique maltosé) jusqu'à ce qu'on puisse effectuer les épreuves chez les nouveau-nés ou jeunes nourrissons suspects de fructosémie congénitale.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,

J. RICHE

Le Doyen de la Faculté
de Médecine,

G. BROUET

Le Président
de la thèse,

C. POLONOVSKI

= XII =

B I B L I O G R A P H I E

- 1- BACH Ch., LELUC R., GENTIL C., SCHAEFFER P.,
THUONG-TRIEU C., CRUMIERE C.- Une observation de
galactosémie congénitale.- Sem. Hôp. Ann.
Péd., 1966, 44, 354.
- 2- BLACK J.A., SIMPSON K.- Fructose intolerance.-
Brit. med. J., 1967, 5572, 138.
- 2bis- BONNEFOY S.- Thèse Lyon, 1961.
- 3- CHAMBERS R.A., PRATT R.T.C.- Idiosyncrasy to
fructose. Lancet, 1956, 2, 340.
- 4- CHAPTAL J., JEAN R., BONNET H., CASTEL J.,
MOREL G.- Vomissements acétonémiques symptomati-
ques d'une intolérance congénitale au fructose
chez deux soeurs.- Arch. franç. Pédiat., 1968,
25, 745.
- 5- CLEMENT R.- Presse Médicale, 1967, 75, N° 53,
p. 2718.
- 6- COLIN J., POLONOVSKI C.- Explorations biologiques
en pédiatrie.- Exp. Scientif. franç., édit.,
Paris, 1963.
- 7- COLLOMBEL - Annales de Pédiatrie, 1967, 50/12, 3133,
p. 818 ; 3140, p. 824.
- 8- CORNBATH M., ROSENTHAL I.M., REISNER S.H.,
WYBREGT S.H., CRANE R.K.- Hereditary fructose
intolerance.- New Engl. J. Med., 1963, 269,
1271.

- 9- DESBUQUOIS B.- L'intolérance héréditaire au fructose (déficit constitutionnel en l-phospho-fructaldolase).- Rev. int. Hépat., 1965, 15,1.
- 10- DESBRAVOIS B.- Arch. franç. Péd., 1969, 26, 21-35.
- 11- DORMANDY T.L. et PORTER R.J.- Familial fructose and galactose intolerance.- Lancet, 1961, 1 : 1189.
- 12- DUBOIS R., LOEB H., OOMS A., GILLET P., BARTMAN J., CHAMPENOIS A.- Etude d'un cas d'hypoglycémie fonctionnelle par intolérance au fructose.- Helv. paed. Acta, 1961, 16, 90.
- 13- DUBOIS R., LOEB H., OOMS H.A.- Etude du métabolisme glucidique dans la galactosémie et la fructosémie.- Rev. franç. Et. clin. biol., 1962, 7, 509.
- 14- DUBOIS R., LOEB H., MALAISSE-LAGAE F., TOPPET M.- Etude clinique et anatomo-pathologique de deux cas d'intolérance congénitale au fructose.- Pédiatrie, 1965, 20, 5.
- 15- DURAND P.- Intolérance au fructose.- Min. Pediat., 1964, 16, 548.
- 16- FANCONI G., BICKEL H.- Die chronische Aminoacidurie bei der glycogenose und der Cystinkrankheit.- Helv. paed. Acta, 1949, 4, 359.
- 17- FOURNIER A., PAULI A., LEURIDAN M., COUSIN J., BARRY M.- L'intolérance au fructose. A propos d'un cas.- Pédiatrie, 1967, 22, 977.
- 18- FARBER E., SHULL K.H., VILLA-TREVINO S.- The regulation of hepatic enzyme activity by

adenosive triphosphate (A.T.P.).- Adv. Enzym. Regul , 1963, 1, 259.

- 19- FARBER E., SHULL K.H., VILLA-TREVINO S., LOMBARDI B., THOMAS M.- Biochemical pathology of acute hepatic adenosive triphosphate deficiency.- Nature, 1964, 203, 34.
- 20- FROESCH E.R., PRADER A., LABHART A., STOVER H.W., WOLF H.P.- Die hereditäre Fructose intoleranz, eine bisher nicht bekannte kongenitale Stoffwechselstörung.- Schw. Med. Wschr., 1957, 87, 1168.
- 21- FROESCH E.R., PRADER A., WOLF H.P., LABHART A.- Die hereditäre Fructose intoleranz.- Helv. paedit. Acta, 1959, 14, 99.
- 22- FROESCH E.R.- Fructosurie and Fructose intoleranz. In Genetic defects of biologically active proteins, edit. par F. Linneweh, Urban & Schwarzeiberg, Munich, 1962, p. 242.
- 23- FROESCH E.R., GINSBERG S.L.- Fructose metabolism, of adipose tissue. 1- Comparison of fructose and glucose metabolism in epidymal adipose tissue of normal rats.- J. Biol. chem., 1962, 237, 5317.
- 24- FROESCH E.R., WOLF H.P., BAITSCH H., PRADER A., LABHART A.- Hereditary fructose intolerance. An inborn defect of hepatic fructose-1-phosphate splitting aldolase.- Am. J. Med., 1963, 34, 151.
- 25- FROESCH E.R.- Essential fructosuria and hereditary fructose intolerance. In : The metabolic basis of inherited disease, édité par Stanbury S.B., Wingaarden J.B. et Frederickson D.S., Mc Graw-Hill Book Company, 1966, p. 124.

- 26- GENTIL C., COLIN J., VALETTE A.M., ALAGILLE D.,
LELONG M.- Etude du métabolisme glucidique au
cours de l'intolérance héréditaire au fructose.
Essai d'interprétation de l'hypoglucosémie.
- Rev. franç. Et. Clin. Biol., 1964, 9, 596.
- 27- GENTIL C., VALETTE A.M., LEMONNIER A., COLIN J.,
ODIEVRE M., LELUC R., THUONG-TRIEU C., ALAGILLE
D.- Etude du métabolisme glucidique au cours de
la galactosémie congénitale.- Arch. franç.
Pédiat., 1966, 23, 509.
- 28- HERBERT F.K.- The determination of fructose
in Blood. Biochem. J., 1938, 32, 815.
- 29- HERS H.G., JOASSIN G.- Anomalie de l'aldolase
hépatique dans l'intolérance au fructose.-
Enzymol. biol. clin., 1961, 1, 4.
- 30- HERS H.G.- Augmentation de l'activité de la
glucose-6-phosphatase dans l'intolérance au
fructose.- Rev. Intern. hépat., 1962, 12, 777.
- 31- HUBSCHMANN K., COBET G.- Beitrag zur hereditären
Fructose intoleranz.- Deutsch. Med. Wschr.,
1964, 89, 938.
- 32- HUGGETT A.S.G., NIXON D.A.- Enzymatic determi-
nation of blood glucose.- Biochem. J., 1957,
66, 12.
- 33- JEUNE M., PLANSON E., COTTE J., BONNEFOY S.,
NIVELON J.L., SKOSOWSKY J.- L'intolérance héré-
ditaire au fructose. A propos d'un cas.-
Pédiatrie, 1961, 16, 605.
- 34- KAPLAN M., STRAUS P., BREVART P., GOROUBEN J.C.,
BEDU-SAADA J.- Etude clinique et biologique d'un
cas d'intolérance au fructose chez un nourris-

son.- Sem. Hôp. Paris, 1963, 39, 2733.

- 35- KOHLIN P., MELIN K.- Hereditary fructose intolerance in four swedish families.- Acta paed. scand., 1968, 57, 24.
- 36- KOMROWER G.M., SCHWARZ V., HOLZEL A., GOLBERG L.- A clinical and biochemical study of galactosemia. A possible explanation of the nature of the biochemical lesion.- Arch. dis. Child., 1956, 31, 254.
- 37- LELONG M., ALAGILLE D., GENTIL C., COLIN J., MERCIÉ C., TUPIN J., BOUQUIER J.- L'intolérance héréditaire au fructose (deux observations). - Arch. franç. Pédiat., 1962, 19, 841.
- 38- LELONG M., ALAGILLE D., GENTIL C., COLIN J., TUPIN J., BOUQUIER J.- Cirrhose hépatique et tubulopathie par absence congénitale de l'aldolase hépatique. Intolérance héréditaire au fructose.- Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1962, 113, 58.
- 39- LERMAN S., ISHIDA B.K.- Pathogenic factors in experimental galactose cataract.- Part III. - Arch. Ophtal., 1960, 63, 136.
- 40- LEUTHARDT F.- Der Stoffwechsel der Fructose.- Schweiz. Med. Wochschr., 1960, 90, 455-459.
- 41- LESTRADET H.- Intolérance héréditaire au fructose.- E.M.C., Ped. I.
- 42- LEVIN B., OBERHOLZER V.G., SNODGRASS G.J.A.I., STIMMLER L., WILMERS M.J.- Fructosaemia.- Arch. Dis. Child., 1963, 38, 220.

- 42bis- LEVIN B., SNODGRASS G.J.A.I.- Fructosemia.
Another inborn error of metabolism.-
Clinical Pediatrics, Philadelphia, 1965, 4,
10, 605-611.
- 43- MARIANI R., UNAL D., RAQUET J., SIIND A.,
BERNARD R.- Stéatose hépatique et intolérance
au fructose.- Arch. franç. Pédiat., 1967,
24, 830.
- 44- MARIE J., FLEURY J., HENNEQUET A., DESBOIS J.C.,
CLOUP M., WATCHI J.M.- Ictère grave cirrhogène
avec acanthocytose chez le nourrisson. A.
propos de trois observations.- Ann. Péd.,
1967, 43, 2195.
- 45- MASS R.E., SMITH W.R., WALSH J.R.- The associa-
tion of hereditary fructose intolerance and
renal tubular acidosis.- Amer. J. Med. Sci.,
1966, 251, 516.
- 46- METAIS P., JUIF J., SACREZ R.- Etude biochimique
d'un cas d'intolérance héréditaire au fructose.
- Ann. Biol. clin., 1962, 20, 801.
- 47- MILHAUD G., ALAGILLE D., GENTIL C.- Technique de
mise en évidence des erreurs congénitales du
métabolisme.- C.R. Acad. Sci., 1963, 257, 541.
- 48- MILLER M., DRUCKER W.R., OWENS J.E., CRAIG J.W.,
WOODWARD H.- Metabolism of intravenous fructose
and glucose in normal and diabetic subjects.-
J. Clin. Invest., 1952, 31, 115.
- 49- MORRIS R.- Fructose-induced disruption of renal
acidification in patients with hereditary
fructose intolerance.- J. Clin. Invest., 1965,
44, 1076.

- 50- MORRIS R.- Evidence for an acidification defect of the proximal renal tubule in experimental and clinical renal disease.- J. Clin. Invest., 1966, 45, 1048.
- 51- NELSON N.- A photometric adaptation of the Somogyi method for the determination of glucose.- J. biol. Chem., 1944, 153, 375.
- 52- NIKKILA E.A., SOMERSALO O., PITKANEN E., PERHEENTUPA J.- Hereditary fructose intolerance, an inborn deficiency of liver aldolase complex. - Metabolism, 1962, 11, 727.
- 53- NIVELON J.L., MATHIEU M., KISSIN C., COLLOMBEL C., COTTE J., BETHENOD M.- Intolérance au fructose. Observation et mécanisme physiopathologique de l'hypoglycosémie.- Ann. Pédiat., 1967, 43, 3133.
- 54- ODIEVRE M.- Glycogénose hépato-rénale avec tubulopathie complexe. Deux observations d'une entité nouvelle.- Rev. int. Hépat., 1966, 16,1.
- 55- ODIEVRE M.- Arch. franç. Péd., 1969, 26, 5-19.
- 56- PATTERSEN J.- The determination of fructose in blood.- Biochem. J., 1935, 29, 1398.
- 57- PENNINGTON J., PRANKERD T.A.J.- The effects of galactosemia on intermediary metabolism in red cells.- Mod. Probl. Pédiat., 1959, 3, 420.
- 58- PERHEENTUPA J., PITKANEN E., NIKKILA E.A., SOMERSALO O., HAKASALO J.- Hereditary fructose intolerance. A clinical study of four cases.- Ann. Paed. Fenn., 1962, 8, 221.

- 59- PITKANEN E., PERHEENTUPA J.- Eine biochemische Untersuchung über zwei Fälle von Fructose-intoleranz.- Ann. Paed. Fenn., 1962, 8, 236.
- 60- PLETSCHER A., FAHRLANDER H., STAUB H.- Zum Kohlenhydratstoffwechsel. III- Fructoseumsatz bei Gesunden, Diabetikern und Leberkranken.- Helvet. physiol. pharmacol. Acta, 1951, 9, 46.
- 61- POLONOVSKI C., COLIN J.- Explorations biologiques en pédiatrie.
- 62- ROE J.H.- A colorimetric method for the determination of fructose in blood and urine.- J. biol. Chem., 1934, 107, 15.
- 63- ROSENZWEIG M., FREI J.- Origine possible de la contre-régulation du taux du phosphate inorganique sérique après surcharge intra-veineuse de fructose.- Schw. med. Wschr., 1955, 85, 877.
- 64- ROSSIER A., MILHAUD O., COLIN J., JOB J.C., BRAULT A., BEAUVAIS P., LEMERLE J.- Intolérance congénitale au fructose. Deux cas familiaux avec étude biochimique in vitro.- Arch. franç. Pédiat., 1966, 23, 533.
- 65- ROTTHAUWE H.W., FICHEL H., HELDT H.W., KIRSTEN E., REIM M., SCHMIDT F.W., WESEMANN W.- Glykogenose der leber mit Aminoacidurie und glucosurie. Klinische und biochemische Untersuchungen.- Klin. Wschr., 1965, 41, 618.
- 66- ROYER P., LESTRADET H., HABIB R., LARDINOIS R., DESBUQUOIS B.- L'intolérance héréditaire au fructose.- Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1964, 115, 805.

- 67- SACKS J.- Phosphate transport and turnover in the liver.- Arch. Biochem., 1951, 30, 423.
- 68- SACREZ R., JUIF J.C., METAIS P., SOFATZIS J., DOURDIF N.- Un cas mortel d'intolérance héréditaire au fructose. Etude biochimique et enzymatique.- Pédiatrie, 1962, 17, 875.
- 69- SAMOLS E., DORMANDY T.L.- Insulin response to fructose and galactose.- Lancet, 1963, 1, 478.
- 69bis- SCHWARZ V.- Metabolic disturbances in galactosemia.- Mod. probl. Pédiat., 1959, 4, 402.
- 70- SCHAPIRA F., DREYFUS J.C.- L'aldolase hépatique dans l'intolérance au fructose.- Rev. franç. Etud. clin. biol., 1967, 12, 486.
- 70bis- SCHAPIRA F.- La fructose-1-phospho-aldolase du sérum.- Path. biol., 1961, 9, N° 1 et 2, 63.
- 70ter- SCHAPIRA F.- Fructosurie et intolérance au fructose.- Journées pédiatriques, 1962, Paris, 213-217.
- 71- SCHWARZ-TIENE E.- Recherches sur le métabolisme des composés phosphorés à haut niveau énergétique dans la galactosémie expérimentale.- Mod. Probl. Pédiat., 1959, 4, 426.
- 72- SIDBURY J.B.- Zur Biochemie der Hereditären Fructose-intoleranz.- Helv. Paed. Acta, 1959, 14, 317.
- 73- SOMOGYI M.- Notes on sugar determination.- J. Biol. Chem., 1952, 195, 19.

- 74- SUTHERLAND E.W., CORNBLATH M., cités par CORNBLATH M. et SCHWARTZ R., in Disorders of carbohydrate metabolism in infancy, W.B. Saunders Edit., Philadelphie et Londres, 1966, p. 185.
- 75- SWALES J.D., SMITH A.D.M.- Adult fructose intolerance.- Quart. J. Med., 1966, 35, 455.
- 76- TCHERNIA G.- Etude du comportement érythrocytaire dans les affections hépato-biliaires néonatales.- Thèse Paris, 1968 (sous presse).
- 77- WOLF H., ZSCHOCKE D., WEDEMEYER F.W., HUBNER W.- Angeborene hereditäre Fructose intoleranz.- Klin. Wschr., 1959, 37, 693.
- 78- ZALITIS J., OLIVER I.T.- Inhibition of glucose-phosphatase isomerase by metabolic intermediates of fructose.- Biochem. J., 1967, 102, 753.
- 79- LIGNIERES A. de- Path. Biol., 1967, 15, 5-6, 286-292.
- 80- MORRIS R.C. et coll.- Absence of renal fructose-1-phosphate aldolase activity in H.F.I.- Nature (London) 214 : 920-1, 1967.
- 81- MORRIS R.C. Jr.- An experimental renal acidification defect in patients with H.F.I.- I- Its resemblance to renal tubular acidosis.- J. Clin. Invest., 1968, 47 : 1389-98.
- 82- NISEU J. et coll.- Fructose-1-phosphate aldolase and Fructose-1-6-diphosphate aldolase activity in the mucosa of the intestine in H.F.I.- Scand. J. Gastro-Ent., 3, 80-2, 1968.

- 83- MARTHALER T.M.-- No dental caries in individuals
with H.F.I.-- Helv. Med. Acta 34 : Suppl. 126,
1967.
-

